



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BENEFÍCIOS DO VINHO TINTO NA SAÚDE HUMANA

Trabalho submetido por
Pedro Rebelo Branco
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BENEFÍCIOS DO VINHO TINTO NA SAÚDE HUMANA

Trabalho submetido por
Pedro Rebelo Branco
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Maria Madalena Morais Bettencourt da Câmara Correia

outubro de 2019

Agradecimentos

A realização da presente dissertação de mestrado não chegaria ao fim sem apoio incondicional de várias pessoas, que durante os cinco anos de vida académica, permeada por diversos desafios, dissabores e alegrias sempre estiveram a meu lado, ajudaram-me a tomar as decisões mais corretas e a seguir em frente, sem nunca pensar em desistir, sem elas não seria possível chegar aqui.

Primeiramente, queria agradecer a minha família. Ao meu pai Júlio e a minha mãe Maria Fernanda, obrigado por todo o conforto e apoio que me ofereceram durante todos estes anos e pelo reconhecido sacrifício que fizeram ao longo destes anos para que a minha formação fosse possível. Ao meu irmão Henrique pela ajuda, humor e força.

À minha querida namorada Rita, obrigado por tudo mesmo. Estou grato por suportares os meus defeitos, tolerares os meus humores e sobretudo por me entenderes. Agora com o fim desta etapa prometo uma maior dedicação, para recuperarmos o tempo perdido. A melhor etapa da nossa vida começa agora.

Aos meus amigos de sempre, que nunca me abandonaram ou deixaram ficar mal mesmo estando ausente.

A todos os meus colegas de curso, especialmente aos meus amigos Samuel, Sandro e Ricardo pelas gargalhadas e apoio que me proporcionaram ao longo destes 5 anos. O mundo é nosso rapazes.

Obrigado a toda a equipa da Farmácia São Lourenço e aos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Bernardo, por todos os ensinamentos e por me ajudarem no meu crescimento profissional.

Não posso deixar de agradecer também à minha orientadora, a Professora Doutora Madalena Bettencourt pelo seu contributo indispensável na execução da presente dissertação, agradeço pela sua disponibilidade, orientação e paciência.

Por fim queria agradecer ao Instituto Universitário Egas Moniz, aos professores pela transmissão de conhecimentos e contribuição na minha formação académica.

Obrigado a todos!

Resumo

O vinho faz parte da alimentação dos portugueses e assume grande importância na gastronomia, cultura e economia do nosso país. Portugal é um grande produtor e um grande consumidor mundial de vinho. A diversidade e qualidade dos muitos vinhos nacionais é influenciada por diversos fatores, como castas, solo, condições climáticas, localização e práticas de vinificação. Os constituintes do vinho responsáveis pelas suas características ímpares são a água, ácidos orgânicos, álcoois, compostos voláteis, hidratos de carbono, matérias minerais, substâncias azotadas, dióxido de enxofre e compostos fenólicos, sobretudo resveratrol.

Este trabalho monográfico propõe uma revisão do estado de arte sobre os benefícios de um consumo moderado de vinho tinto na saúde humana, compreendendo a sua caracterização tecnológica e composicional e estudo de efeitos biológicos benéficos. Foi realizada a pesquisa de artigos científicos na PubMed e ScienceDirect. Os artigos selecionados foram analisados e discutidos considerando a força das evidências obtidas.

O vinho tinto e seus constituintes estão associados sobretudo a uma menor incidência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e a efeitos cardioprotetores. As investigações realizadas nesse domínio incluem alguns estudos de intervenção em humanos, controlados e randomizados. No entanto, o número de participantes era reduzido e a duração dos ensaios limitada. Os efeitos relatados são relativos a um consumo moderado de vinho tinto, entre os 100 ml e os 250 ml/dia. Outros estudos sugerem a existência de potenciais benefícios em doenças neurológicas, diabetes, depressão e cancro ou evidenciam propriedades antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória.

Apesar de promissoras, as evidências disponíveis não permitem fazer qualquer recomendação respeitante à relação da ingestão moderada de vinho tinto e a saúde pois os efeitos descritos carecem de fundamentação científica. Assim, a divulgação de qualquer mensagem que possa incentivar as pessoas a consumirem vinho na expectativa de obter benefícios na sua saúde pode ter mais prejuízos do que benefícios.

Palavras chave: vinho tinto, compostos fenólicos, benefícios na saúde, efeitos cardioprotetores

Abstract

Wine is part of the Portuguese diet and assumes great importance in the gastronomy, culture and economy of our country. Portugal is both a major world wine producer and consumer. The diversity and quality of many national wines is influenced by several factors, such as grape varieties, soil, climatic conditions, location and winemaking practices. The wine constituents responsible for its unique characteristics are water, organic acids, alcohols, volatile compounds, carbohydrates, minerals, nitrogenous substances, sulphur dioxide and phenolic compounds, especially resveratrol.

This monographic work proposes a state-of-the-art review of the benefits of a moderate consumption of red wine in human health, including its technological and compositional characterization and study of beneficial biological effects. The research of scientific articles was carried out in PubMed and ScienceDirect. The selected articles were analyzed and discussed considering the strength of the evidence obtained.

Red wine and its constituents are mainly associated with a lower incidence in the development of cardiovascular diseases and cardioprotective effects. Investigations carried out in this field include some controlled and randomized human intervention studies. However, the number of participants was small and the duration of the trials limited. The reported effects are related to a moderate consumption of red wine, between 100 ml and 250 ml/day. Other studies suggest potential benefits in neurological diseases, diabetes, depression and cancer or evidence of antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory properties.

Although promising, the available evidence does not allow making any recommendation regarding the relationship between moderate red wine intake and health, since the described effects lack scientific justification. Thus, the dissemination of any message that may encourage people to consume wine in the expectation of obtaining health benefits may have more harm than good.

Key words: red wine, phenolic compounds, health benefits, cardioprotective effects

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	8
Índice de Gráficos.....	9
Lista de Abreviaturas.....	11
Introdução	13
Objetivos.....	16
Metodologia.....	17
Capítulo 1 - Caracterização tecnológica e composicional do vinho tinto	19
1. Caracterização tecnológica vinho tinto.....	19
2. Caracterização composicional vinho tinto.....	24
2.1. Água	25
2.2. Ácidos Orgânicos	25
2.3. Álcoois e outros compostos voláteis	27
2.4. Hidratos de Carbono.....	29
2.5. Extrato seco e minerais.....	30
2.6. Substâncias azotadas.....	32
2.7. Dióxido de enxofre	33
2.8. Compostos fenólicos	34
Capítulo 2 - Efeitos biológicos benéficos do vinho tinto na saúde humana.....	43
1. Cardiovasculares.....	43
2. Diabetes	50
3. Doenças Neurológicas	52

4. Depressão	55
5. Cancro.....	56
6. Atividade antimicrobiana	59
7. Atividade antioxidante.....	61
8. Atividade anti-inflamatória.....	63
Capítulo 3 – Discussão e Conclusões	67
1. Discussão	67
2. Conclusões.....	71
Referências Bibliográficas.....	75

Índice de Figuras

Figura 1 - Processo de vinificação.....	20
Figura 2 - Classes de compostos fenólicos.....	36
Figura 3 - Estrutura dos flavonoides	37
Figura 4 - Estrutura básica das subclasses de flavonoides	37
Figura 5 - Estrutura química dos isómeros do resveratrol.....	40
Figura 6 - Representação dos mecanismos biológicos da ingestão de vinho tinto.....	45
Figura 7 - Expanded Disability Status Scale	55
Figura 8 - Extrato de vinho e lesões pré-neoplásicas no cólon de ratos.....	58

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Composição nutricional do vinho tinto	24
Tabela 2 - Teor limite de açúcares para diferentes tipos de vinho em Portugal	29
Tabela 3 - Estudos em humanos relativos a efeitos cardioprotetores do vinho tinto	46
Tabela 4 - Efeitos cardiovasculares do resveratrol em humanos.....	48
Tabela 5 - Estudos epidemiológicos entre o consumo de vinho e a DMT2	51

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Consumo de vinho em Portugal (1995-2017)	13
---	----

Lista de Abreviaturas

ABTS	2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato)
Apo A-1	Apolipoproteína A-1
DMT2	Diabetes mellitus não insulino-dependente
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
ICAM-1	Molécula 1 de adesão intracelular
IL	Interleucina
IVV	Instituto da Vinha e Vinho
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MCP-1	Proteína-1 quimioattractante de monócitos
MSSS	<i>Multiple Sclerosis Severity Score</i>
NF-κB	Fator nuclear kb
OIV	Organização Internacional da Vinha e do Vinho
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Ativador do Plasminogénio Tipo I
PCR	Proteína C-reativa
RNS	Espécies reativas de azoto
ROS	Espécies reativas de oxigénio
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
VCAM-1	Molécula 1 de adesão vascular

Introdução

Segundo a Organização Internacional da Vinha e do Vinho (OIV), o vinho é a bebida obtida exclusivamente da fermentação alcoólica parcial ou total de uvas frescas, esmagadas ou não, ou do mosto de uvas frescas. O vinho tinto é produzido de uvas tintas e o seu teor alcoólico não pode ser superior a 15% ou inferior a 8,5% (v/v), salvo raras exceções (Organização Internacional da Vinha e do Vinho, 2015).

O vinho é uma bebida que possui uma longínqua importância histórica. A sua produção e consumo remonta ao início da civilização (Jackson, 2014b). Esta bebida alcoólica faz parte da alimentação da população mundial, principalmente da Europa Mediterrânica, desempenhando igualmente um papel fulcral na sua economia (Silva, Fernão-Pires, & Bianchi-de-Aguiar, 2018). O vinho também assume um papel social muito importante visto que está intrinsecamente relacionado com a hospitalidade, interação social e a momentos de descontração (Organização Mundial de Saúde, 2018a).

Em 2017, o consumo mundial de vinho foi cerca de 246 milhões de hectolitros (OIV, 2019c). Portugal é um dos maiores consumidores de vinho no mundo. Em 2017 o consumo de vinho no nosso país foi cerca de 5,2 milhões de hectolitros (2,1% do consumo mundial, ocupando a 11ª posição) (Instituto da Vinha e Vinho, 2019a; OIV, 2019b). O consumo desta bebida alcoólica em Portugal tem sofrido algumas flutuações tendo assumido valores máximos nos anos 1995, 2003, 2012 e 2017 (Gráfico 1).



Gráfico 1 - Consumo de vinho em Portugal (1995-2017)

Fonte: Adaptado OIV (2019b)

O nosso país é igualmente um grande produtor de vinho à escala mundial. Em 2017, a produção nacional de vinho foi aproximadamente 6,7 milhões de hectolitros (2,7% da produção mundial, ocupando a 11ª posição) (IVV, 2019b; OIV, 2019b). Estes valores não são nenhuma surpresa visto que Portugal dispõe de características únicas para a produção de vinho, particularmente o clima e o solo, o que permite produzir uma gama surpreendente de vinhos para um país relativamente pequeno. Em Portugal, são produzidos vinhos muito distintos como por exemplo vinho do Porto, vinho verde, vinho rosé e vinho da Madeira (Jackson, 2014c). No nosso país existem 13 regiões vitivinícolas, a Beira Interior, Bairrada, Távora-Varosa, Dão, Douro, Trás-os-Montes, Vinho Verde, Lisboa, Tejo, Península de Setúbal, Alentejo, Algarve, Madeira e Açores. Estas regiões apresentam características edafoclimáticas próprias que contribuem, entre outros fatores, para a existência de uma grande diversidade dos vinhos nacionais (IVV, 2019e). As castas usadas na produção dos vinhos nacionais também contribuem para essa diversidade. Segundo o Instituto da Vinha e Vinho (IVV), as dez castas mais utilizadas em Portugal são a Aragonez, Touriga Franca, Touriga Nacional, Fernão Pires, Castelão, Trincadeira, Baga, Loureiro, Arinto e Syrah (IVV, 2018).

O vinho e a vitivinicultura fazem parte da cultura portuguesa e têm um papel determinante no desenvolvimento da economia agrária nacional (Silva et al., 2018).

O vinho é uma matriz alimentar complexa que apresenta substâncias químicas diversas, em concentrações distintas. Globalmente, os principais constituintes são a água, etanol, ácidos orgânicos, compostos fenólicos, entre outros (Jackson, 2014a, 2014b). Esta mistura hidroalcoólica tem centenas de compostos, alguns dos quais contribuem para a cor, sabor e outras características organoléticas particulares desta bebida. Os compostos presentes no vinho provêm de diferentes origens, nomeadamente das uvas e do processo tecnológico, por exemplo, da fermentação e da madeira das barricas (Sumby, Grbin, & Jiranek, 2010).

O vinho contém constituintes que podem apresentar atividade biológica benéfica para a saúde humana, por exemplo compostos fenólicos. Porém, o vinho contém outros constituintes como o etanol que quando ingeridos em excesso tem efeitos nefastos no organismo humano (Sumby et al., 2010). É evidente que o consumo excessivo de álcool, tanto de forma aguda como crónica, pode ter efeitos devastadores no bem-estar físico e mental das pessoas, o que por consequência atribui um epíteto pejorativo ao vinho. O

consumo excessivo de álcool está associado a um risco de desenvolvimento de problemas de saúde, como perturbações mentais e comportamentais, incluindo o alcoolismo, doenças como cirrose, alguns tipos de cancro e doenças cardiovasculares, assim como as lesões resultantes da violência, acidentes de viação e suicídios. Para além das consequências para a saúde, o consumo nocivo de álcool acarreta perdas sociais e económicas significativas para os indivíduos e para a sociedade em geral (OMS, 2018a).

Estima-se que o uso medicinal do vinho remonta a 2200 a.C.. As antigas sociedades grega e romana utilizavam frequentemente o vinho como solvente para infusões com ervas medicinais (Chang, Liz Thach, & Olsen, 2016; Jackson, 2014b). Um consumo moderado de vinho pode ter efeitos benéficos na saúde. O conhecido *French Paradox* é baseado nesse pressuposto. Este paradoxo foi observado por dois investigadores que detetaram uma incidência baixa de acidentes cardiovasculares numa região francesa, embora as pessoas da região tivessem uma dieta rica em gorduras saturadas. Esta incidência baixa de acidentes cardiovasculares foi associada ao consumo regular de vinho tinto na região (Renaud & de Lorgeril, 1992).

Na última década, o vinho tinto tem sido alvo de diversos estudos de avaliação de potenciais benefícios na saúde humana (Aleixandre, Aleixandre-Tudó, Bolaños-Pizzaro, & Aleixandre-Benavent, 2013; Friedman, 2014). Nestas abordagens perspetiva-se o vinho como um alimento funcional, ou seja, um alimento que faz parte do padrão alimentar normal que, para além do aporte em nutrientes, pode afetar de forma positiva a saúde humana impactando uma ou mais funções alvo, através de efeitos fisiológicos benéficos, de forma que a sua ingestão seja relevante para a manutenção ou para a melhoria do estado de saúde e bem-estar e/ou redução de um risco de doença (Crowe, Francis, & Academy of Nutrition, 2013).

Objetivos

O consumo moderado de vinho tinto tem sido cada vez mais alvo de estudos que demonstram os benefícios do mesmo na saúde humana. Neste âmbito, este trabalho monográfico visa uma revisão do estado de arte sobre potenciais efeitos benéficos do vinho tinto para a saúde humana. Pretende-se que o desenvolvimento deste tema possa vir a contribuir para a promoção da saúde e para o desenvolvimento do setor farmacêutico.

Esta revisão do estado de arte apresenta os seguintes objetivos específicos:

- Caracterização tecnológica do vinho tinto, de modo a perceber a influência que a uva e o processo de vinificação têm na qualidade e composição do vinho.
- Caracterização composicional do vinho tinto, através da identificação dos seus principais constituintes, nutrientes e não-nutrientes.
- Identificação e caracterização dos principais estudos referentes aos benefícios reportados para o vinho tinto e alguns dos seus constituintes.
- Estabelecimento de uma relação entre constituintes do vinho e efeitos fisiológicos benéficos para a saúde humana.
- Reconhecimento do consumo de vinho tinto associado a uma menor incidência das doenças que afetam negativamente a saúde humana como as doenças cardiovasculares, diabetes, doenças neurológicas, depressão e cancro.
- Discussão e conclusão dos resultados obtidos tendo em consideração as evidências científicas recolhidas.

Metodologia

A metodologia adotada para atingir os objetivos propostos compreendeu:

- Pesquisa nas bases de dados PubMed e ScienceDirect
- Utilização dos descritores seguintes, individuais e cruzados: “red wine”, “health benefits”, “technology”, “phenolic compounds”, “constituents”, “diseases”, “cardiovascular”, “cancer”, “diabetes”, “depression”, “neurological”, “alzheimer”, “parkinson”, “multiple sclerosis”, “tremor”, “antioxidant”, “antimicrobial”, “anti-inflammatory” e “resveratrol”.
- Seleção sobretudo de artigos recentes, publicados entre 2009 e 2019.
- A avaliação inicial dos artigos científicos resultantes das pesquisas realizadas foi feita pelo título e pelo resumo. A seguir foi realizada a análise crítica dos artigos científicos selecionados.
- Ainda que a maior parte das referências usadas na elaboração desta dissertação sejam artigos científicos, também foram utilizados livros científicos relevantes para o tema desta dissertação.

O desenvolvimento desta dissertação compreende três partes fundamentais: caracterização tecnológica e composicional do vinho tinto (Capítulo 1), efeitos biológicos benéficos do vinho tinto na saúde humana (Capítulo 2), discussão e conclusões (Capítulo 3).

Capítulo 1 - Caracterização tecnológica e composicional do vinho tinto

1. Caracterização tecnológica vinho tinto

A enologia moderna, contrariando o que se praticava em anos anteriores que se baseava numa produção em quantidade, é hoje mais focada na produção em qualidade. A qualidade do vinho está intrinsecamente confinada à sua matéria-prima a uva (Segade, Giacosa, Gerbi, & Rolle, 2019).

A qualidade da uva na colheita está relacionada com a composição de diversos metabolitos primários e secundários, nomeadamente, açúcares, ácidos orgânicos, taninos, corantes, compostos odoríferos e seus precursores. A síntese e acumulação de metabolitos primários e secundários na pele, polpa e semente da uva durante a maturação foi alvo de um estudo aprofundado. Na fase de maturação, a concentração de açúcares, aminoácidos, compostos fenólicos e potássio aumenta, ao passo que o conteúdo em ácidos orgânicos, nomeadamente o ácido málico decresce (Segade et al., 2019). Os compostos fenólicos, em particular as antocianinas, são gradualmente acumulados na pele da uva com o avanço da maturação, ainda que o teor destes polifenóis possa diminuir antes da colheita (Fournand et al., 2006). As proantocianidinas apresentam teores mais elevados na fase pintor. Após esta etapa, a concentração destes compostos fenólicos diminui de forma lenta até perto da fase de maturação da uva, embora depois desta fase o teor destas substâncias permaneça relativamente constante (Cadot, Miñana Castelló, & Chevalier, 2006). Pintor é a fase do processo de maturação em que ocorre a mudança de cor das uvas. As uvas tintas enchem-se de manchas violáceas e vão ficando mais escuras (IVV, 2019c). As uvas que não estão suficientemente amadurecidas em geral produzem vinhos mais amargos e adstringentes, devido as sementes libertarem uma maior quantidade proantocianidinas (Segade et al., 2019).

O perfil e conteúdo das uvas permite que o processo de maceração e vinificação seja planeado, particularmente considerando a resistência mecânica da uva e duração dos processos, permitindo aos produtores explorarem as potencialidades que as uvas atingem na vinha (Zanoni, Siliani, Canuti, Rosi, & Bertuccioli, 2010). A diversidade e qualidade do vinho é influenciada por diversos fatores, nomeadamente o tipo de casta, solo, condições

climáticas, localização e práticas de vinificação, entre outros (Baiano, Scrocco, Sepielli, & Del Nobile, 2016).

Genericamente o processo de vinificação corresponde ao conjunto de operações necessárias à transformação das uvas em vinho, como demonstrado na Figura 1 (Jackson, 2014d).

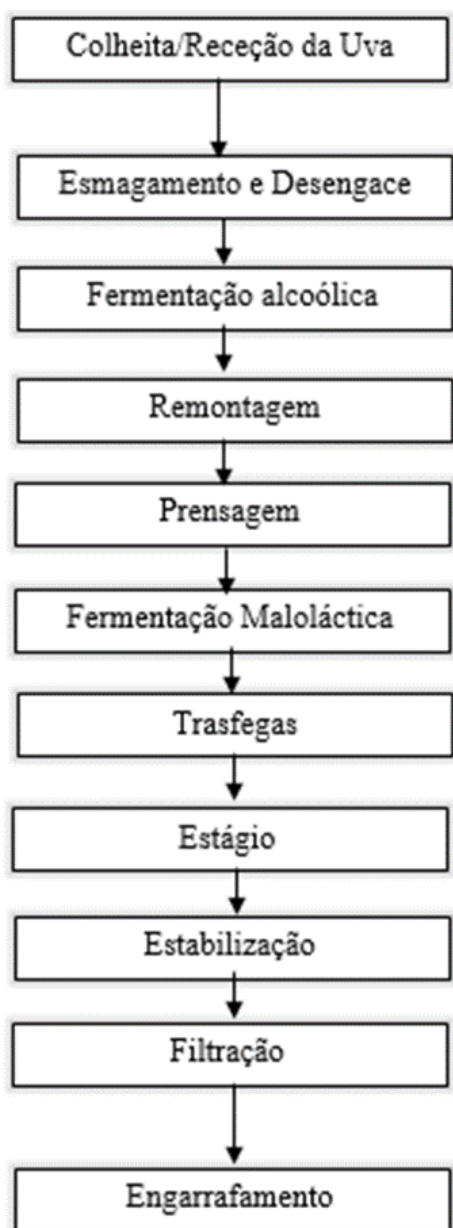


Figura 1 - Processo de vinificação
Fonte: Adaptado Jackson (2014d)

A colheita é das fases mais importantes da produção do vinho. É o enólogo que tem de decidir o momento certo para colher as uvas. A seleção das uvas na colheita é feita através de uma seleção manual com base numa inspeção visual, por colheita manual de partes do cacho da uva, por colheita em tempos diferentes, seja colhendo apenas uvas de uma área da vinha ou colhendo uvas de diferentes áreas, contudo na mesma data de colheita. A colheita é geralmente realizada em horários com temperaturas mais baixas, podendo esta ser feita manualmente ou mecanicamente (Segade et al., 2019). Nas uvas colhidas são avaliados os parâmetros grau Brix, acidez e o teor em compostos fenólicos totais, entre outros (Jackson, 2014d). No processo de vinificação do vinho tinto as operações mais significativas são a fermentação alcoólica, as remontagens (maceração pelicular) e a fermentação maloláctica (Ribéreau-Gayon, Dubourdieu, Donèche, & Lonvaud, 2006).

A vinificação tradicional tem quatro diferentes etapas. A primeira etapa representa as operações mecânicas do processo de vinificação. Começa no transporte das uvas vindimadas para a adega, onde vão ser rececionadas, selecionadas e posteriormente avaliadas. As operações mecânicas neste processo de vinificação são o desengace e o esmagamento das uvas para produzir o mosto. O desengace consiste em separar os bagos da parte verde e lenhosa do cacho (engajo), que confere o suporte aos bagos da uva, o que diminui a concentração de taninos que em caso contrário estariam em excesso (Ribéreau-Gayon, Dubourdieu, et al., 2006). No que diz respeito ao esmagamento, antigamente era feito maioritariamente em lagares onde a uva era pisada, entretanto nos dias de hoje é feito em trituradores mecânicos, salvas algumas exceções, como por exemplo alguns vinhos do Porto Vintage (IVV, 2019c). O esmagamento ocorre quando os bagos são amassados sem partir as sementes, simplificando a libertação do sumo. Estas operações ajudam o processo de maceração e facilitam a dissolução das antocianinas e dos taninos no mosto (por exemplo antocianidinas). Nesta etapa o mosto é tratado com dióxido de enxofre para suprimir a descoloração oxidativa e o crescimento de microrganismos indesejáveis (Ribéreau-Gayon, Dubourdieu, et al., 2006).

A segunda etapa corresponde a maceração e a fermentação alcoólica. A maceração é o processo que caracteriza o contacto entre as partes sólidas (bagaço) com o mosto, possibilitando uma melhor extração de compostos fenólicos e de aromas. A maceração dos vinhos tintos pode ter uma duração igual ou superior à da fermentação (Jackson, 2014d). A

maceração e fermentação dos vinhos tintos dependem de diversos fatores tecnológicos, incluindo o design e material dos fermentadores, a temperatura e o manuseamento das tampas. Estes fatores têm enorme influência na extração dos compostos fenólicos, compostos que têm larga importância no vinho, nomeadamente na estrutura, cor, adstringência, suavidade, bem como na sua capacidade antioxidante e envelhecimento (Morata, González, Tesfaye, Loira, & Suárez-Lepe, 2019).

A fermentação é um processo imprescindível na produção de vinho, principalmente a fermentação alcoólica. Esta fermentação é um processo microbiológico anaeróbio que transforma os açúcares das uvas, nomeadamente glucose e frutose, em etanol e dióxido de carbono, por ação de leveduras. As leveduras mais usadas em processos de vinificação são as leveduras do género *Saccharomyces*, da qual a mais comum é a *Saccharomyces cerevisiae* que revela elevada tolerância na fermentação (Jackson, 2014d). Na fermentação alcoólica a temperatura é igualmente um fator fundamental, sendo que no processo de vinificação do vinho tinto a temperatura pretendida é entre os 25°C e 30°C. Se a temperatura atingir valores superiores aos 30°C vai ocorrer a perda dos aromas do vinho tinto. O fim da fermentação alcoólica é monitorizado pela determinação da densidade e do teor em açúcares do mosto. Ao longo da fermentação a densidade do vinho diminui continuamente até atingir um valor entre 0,991-0,996 g/cm³ e o teor de açúcares deve ser inferior a 2 g/l. Nestas condições a fermentação é interrompida por arrefecimento (Ribéreau-Gayon, Dubourdieu, et al., 2006).

Seguidamente ocorre a separação das matérias sólidas do vinho. O mosto fermentado e as matérias sólidas (bagaço) são retirados do fermentador e procede-se à prensagem da mistura com eliminação do bagaço. Esta prensagem deve ser um processo rápido para se minimizarem fenómenos de oxidação e deve decorrer a uma pressão adequada para não se extraírem óleos essenciais e compostos responsáveis por sabores herbáceos das grainhas e das peles das uvas. A pressão adequada também favorece uma maior extração dos compostos fenólicos (Ribéreau-Gayon, Dubourdieu, et al., 2006).

Seguem-se os processos de fermentação maloláctica, estágio e envelhecimento. A fermentação maloláctica é também conhecida como fermentação secundária ou desacidificação maloláctica. Esta fermentação por processo de descarboxilação converte o ácido málico em ácido láctico e dióxido de carbono. As bactérias lácticas do género *Lactobacillus* sp. e *Pediococcus* sp., bem como as da espécie *Oenococcus oeni* são as

responsáveis por este processo de descarboxilação (Gil-Sánchez, Suáldea, & Moreno-Arribas, 2019). O ácido málico é geralmente reduzido para menos de 300 mg/l. A realização da fermentação maloláctica nos vinhos tintos, confere um aumento do pH contribuindo para uma redução da acidez do vinho, mas também afina a sua expressão aromática tornando-o mais complexo e macio, conferindo-lhe uma maior estabilização na conservação (Jackson, 2014d).

O vinho ao terminar a fermentação maloláctica ainda se encontra turvo e instável e precisa de ser clarificado e estabilizado para preservar a sua qualidade até ao consumo. No final desta fase o vinho apresenta uma grande diversidade de partículas, tais como microrganismos (leveduras e bactérias), restos de células da casca e polpa da uva, cristais de tartarato e agregados de moléculas/macromoléculas. Entre estas partículas, é importante distinguir aquelas que podem originar dispersões coloidais das partículas maiores que podem formar suspensões e depósitos no vinho. A clarificação do vinho é usualmente conseguida por operações de precipitação, centrifugação e filtração. A estabilização e clarificação podem envolver a adição de colas e gelatinas. Estes processos têm como objetivo evitar a formação de depósitos, que iriam ter um impacto negativo no consumidor, mas também preservar a limpidez, sabor e cor relacionados com a deterioração por microrganismos ou alterações químicas (Vernhet, 2019).

O vinho filtrado vai permanecer em estágio, etapa durante a qual o vinho permanece armazenado em barricas ou inox e depois em garrafas, de maneira a originar um envelhecimento controlado do vinho. O envelhecimento consiste na evolução do vinho ao longo do tempo. Esta etapa visa o desenvolvimento de constituintes do aroma e do sabor, podendo ou não ser benéfica para o vinho. Em geral, o estágio em garrafa é redutor, ao passo que em barricas é possível uma maior oxidação (IVV, 2019c). No final de todas as etapas o vinho é engarrafado ficando em repouso durante dias, semanas, meses ou até mesmo anos (Ribéreau-Gayon, Dubourdieu, et al., 2006).

2. Caracterização composicional vinho tinto

O vinho é uma mistura complexa de centenas de compostos que contribuem para as suas propriedades organoléticas, por exemplo cor e sabor, mas também para os benefícios e malefícios desta bebida. Estas propriedades são determinadas por numerosos aspetos, incluindo a casta, viticultura, práticas de vinificação, condições de maturação e armazenamento do vinho (Baiano et al., 2016; Sumbly et al., 2010). Os principais constituintes do vinho são a água, álcool, hidratos de carbono, proteína, cinza e minerais, como demonstra a Tabela 1 (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2019).

Tabela 1 - Composição nutricional do vinho tinto

Fonte: Adaptada do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, 2019)

Macroconstituintes (g)	Por 100 ml
Água	89,7
Proteína	0,1
Hidratos de carbono	0,2
Mono + dissacáridos	0,2
Álcool	9,2
Cinza	0,28
Vitaminas (mg)	
Riboflavina	0,020
Equivalentes de niacina	0,10
Niacina	0,10
Vitamina B6	0,030
Minerais (mg)	
Sódio	9,0
Potássio	130
Cálcio	15
Fósforo	9,0
Magnésio	9,0
Ferro	1,0
Zinco	0,1

O vinho contém igualmente teores reduzidos de micronutrientes, vitaminas, concretamente vitaminas do complexo B niacina, riboflavina e vitamina B6, e minerais, nomeadamente, potássio, cálcio, sódio, fósforo, magnésio, ferro e zinco (INSA, 2019).

Uma maior sapiência da composição do vinho, facilita a compreensão dos fenómenos que ocorrem no mesmo e potencia a resolução de situações indesejáveis. Tem-se verificado

um progresso notável no que diz respeito à identificação da composição da uva e do vinho, nomeadamente com o desenvolvimento em técnicas de microextração em fase sólida, de técnicas cromatográficas, tais como cromatografia em fase gasosa, cromatografia em camada fina, cromatografia líquida de alta eficiência, mas também recorrendo a técnicas de espectroscopia de infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (Hayasaka, Baldock, & Pollnitz, 2005). Não obstante das limitações e obstáculos que existem no estudo dos compostos do vinho tinto, a pesquisa e o estudo destes compostos é extremamente importante (Jackson, 2014a).

2.1. Água

O teor de água das uvas e do vinho é um tema debatido de maneira esporádica, todavia a água é o constituinte em maior quantidade do vinho, representado mais de 80% do seu volume total (INSA, 2019).

A água é um constituinte fundamental para as características do vinho como o seu fluxo, temperatura e inclusive a lágrima que depende sobejamente das propriedades da água. A água é um constituinte fundamental nas mudanças qualitativas da composição química que sucedem no crescimento da uva, na fermentação do vinho, ou no envelhecimento (Jackson, 2014a).

2.2. Ácidos Orgânicos

Os ácidos orgânicos têm elevada relevância no que diz respeito a composição, características organoléticas e estabilidade dos vinhos. As suas propriedades conservantes participam na estabilidade físico-química e microbiológica desta bebida (Ribéreau-Gayon, Glories, Maujean, & Dubourdieu, 2006).

Os principais ácidos orgânicos do vinho são os ácidos tartárico, málico, cítrico, succínico, láctico e acético. Os últimos três ácidos são produzidos sobretudo na fermentação, já os ácidos tartárico, málico e cítrico são oriundos da uva dependendo de vários fatores como a casta, data de colheita, latitude, clima e restantes práticas de vinificação. A concentração

de ácidos orgânicos é um elemento importante, visto que afeta o pH diretamente e por sua vez influência a acidez do vinho (Zeravik et al., 2016).

A acidez no vinho é usualmente separada em duas categorias diferentes a acidez volátil e acidez fixa. A acidez fixa refere-se a todos os ácidos orgânicos não voláteis, sendo que os ácidos tartárico e málico contribuem para 90% desta acidez. Na acidez volátil, o ácido acético é o ácido volátil de maior relevância. A acidez volátil dos vinhos tintos em Portugal deve ser ≤ 20 meq/l. A acidez total consiste na combinação de ambas as categorias anteriores, o seu valor é expresso em ácido tartárico e deve ser $\geq 3,5$ g/l em Portugal (IVV, 2019d; Jackson, 2014a).

O ácido tartárico tem origem nas precipitações tartáricas que podem surgir no decorrer do processo vinificação, estágio e engarrafamento (Jackson, 2014a). O ácido tartárico é um ácido forte característico da uva que estabelece um pH do vinho entre 3,0 e 3,5. O ácido tartárico é utilizado para acidificação do mosto e do vinho possibilitando a eliminação de certas bactérias indesejáveis, produzindo vinhos mais equilibrados. O enantiômero presente no vinho é o L-(+)- ácido tartárico. A sua concentração nos vinhos varia 2 a 5 g/l consoante a região de onde são provenientes (Comuzzo & Battistutta, 2019).

O ácido málico apresenta concentrações entre 0 e 4 g/l nos vinhos (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). A forma enantiomérica presente na uva é o L-(-)- ácido málico (Comuzzo & Battistutta, 2019). A sua concentração tende a decrescer com o amadurecimento das uvas. Baixas concentrações de ácido málico no vinho contribuem para um sabor mais suave, mas torna esta bebida alcoólica mais suscetível a deterioração microbiana. Em oposição, uma maior concentração deste ácido no vinho origina um sabor mais amargo. Por conseguinte, a concentração de ácido málico é utilizada como um dos principais indicadores na determinação da data da colheita (Jackson, 2014a).

O ácido cítrico tem elevada relevância nas características organoléticas, nomeadamente no sabor ácido do vinho. A sua concentração no vinho é baixa, variando de 0,5 a 1 g/l, e apesar de ser oriundo da uva, como os ácidos málico e tartárico, este ácido não contribui da mesma forma para o pH do vinho (Comuzzo & Battistutta, 2019). Em Portugal, a concentração de ácido cítrico não pode ser > 1 g/l (IVV, 2019d).

O ácido succínico é um dos ácidos que é produzido no decorrer da fermentação. Este ácido está presente em pequena concentração no vinho e os seus valores variam normalmente

entre 0,5 a 1,5 g/l (Comuzzo & Battistutta, 2019). O ácido succínico enfatiza um sabor salgado e amargo que acentua a salivação e o sabor do vinho (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006).

O ácido láctico está presente no vinho nas duas formas enantioméricas D-(-)- e o L-(+)- ácido láctico. O primeiro é produzido pelas leveduras na fermentação alcoólica, em pequenas quantidades. O segundo enantiómero é originado durante a fermentação malolática, que por descarboxilação transforma o ácido málico em ácido láctico, originando um vinho de sabor mais suave (Comuzzo & Battistutta, 2019).

O ácido acético é habitualmente gerado no vinho até 0,1 a 0,3 g/l, por leveduras durante a fermentação alcoólica (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). O ácido acético é o principal constituinte da acidez volátil, que em Portugal tem de ser menor ou igual 20 meq/l, como referido anteriormente (IVV, 2019d). O ácido acético nas concentrações desejadas pode adicionar complexidade ao sabor e aroma do vinho, contudo em valores superiores a 0,3 g/l cria um sabor avinagrado e um aroma desagradável. Em altas concentrações, este ácido é considerado um índice de baixa qualidade do vinho que representa usualmente a existência de contaminação bacteriana (Jackson, 2014a).

2.3. Álcoois e outros compostos voláteis

Os álcoois são caracterizados pela presença de um ou mais grupos hidroxilo (-OH) ligado a um átomo de carbono. Os álcoois no vinho são produzidos na fermentação, por intermédio das bactérias e das leveduras (Jackson, 2014a).

O etanol é obtido na fermentação por intermédio das leveduras. Este álcool é o segundo maior componente do vinho, podendo apresentar concentrações que variam de 10% a 20% (v/v). O teor de etanol é um dos parâmetros com maior relevância para o controlo de processos e qualidade na indústria vinícola (C. Y. Zhang, Lin, Chai, Zhong-Li, & Barnes, 2015). A presença de etanol simplifica a dissolução de diferentes compostos, como os compostos fenólicos e aromáticos (Coelho, Teixeira, Domingues, Tavares, & Oliveira, 2019). O etanol é fulcral para as propriedades sensoriais, estabilidade e envelhecimento do vinho (Jackson, 2014a).

O metanol está presente em todos vinhos, mas é no vinho tinto que se encontra em maiores concentrações. Este álcool deriva da hidrólise enzimática das pectinas, dependendo o seu teor da maceração das partes sólidas das uvas e também se são adicionadas enzimas pectolíticas na clarificação. O metanol dentro das concentrações padrão (0,1-0,2 g/l) não tem consequências para a saúde, contudo concentrações superiores podem ser tóxicas (Jackson, 2014a). No vinho tinto o teor de metanol, deve ser inferior a 400 mg/l (OIV, 2004).

No vinho também estão presentes álcoois superiores, nomeadamente álcoois amílicos e isobutílico, que são álcoois com mais de dois átomos de carbono. A sua síntese é paralela à produção de etanol, ambos derivam da fermentação por leveduras, sendo a mesma favorecida na presença de oxigénio e a altas temperaturas (Jackson, 2014a). Este tipo de álcoois tem uma elevada expressão no aroma do vinho tinto (De-La-Fuente-Blanco, Sáenz-Navajas, & Ferreira, 2016; Jackson, 2014a).

Em relação aos polióis, o glicerol é o mais abundante no vinho, sendo mesmo o terceiro componente em maior concentração no vinho tinto. O teor do glicerol também é determinado pela casta, maturação e saúde da uva (Jackson, 2014a). A concentração mínima esperada de glicerol no vinho tinto é de 5 g/l (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006).

Existem inúmeros compostos voláteis no vinho tinto, como ésteres, aldeídos e cetonas, entre outros. Estes compostos são formados por diversas reações, que ocorrem nos álcoois presentes no vinho. Os ésteres que se encontram em maior número no vinho são os que antecedem da esterificação dos ácidos do vinho pelo etanol, como o acetato de etilo, lactato de etilo, formiato de etilo, o butanoato de etilo, hexanoato de etilo, octanoato de etilo e os demais. Os ésteres como grupo funcional têm uma influência forte nas características aromáticas do vinho tinto, contribuindo para um aroma mais frutado do mesmo (Sumby et al., 2010).

No que diz respeito aos compostos carbonilo, aldeídos e cetonas, o mais abundante no vinho é acetaldeído que representa cerca de 90% do total de aldeídos. O acetaldeído resulta da descarboxilação do piruvato pela piruvato descarboxilase, que ocorre principalmente na fermentação. Este composto em valores normais, 100 a 125 mg/l, contribui para o desenvolvimento da cor do vinho. Ainda assim, a presença deste composto em valores superiores aos acima referidos promove um odor desagradável ao vinho tinto. As cetonas

usualmente contribuem para um aroma mais amanteigado no vinho. As cetonas que predominam no vinho tinto são a 2,3-butanodiona e a 3-hidroxi-2-butanona (Jackson, 2014a).

O vinho tinto apresenta diversos compostos voláteis, tais como lactonas, furanos, norisoprenóides, compostos terpénicos, compostos de enxofre e alguns compostos fenólicos (Forde, Cox, Williams, & Boss, 2011).

2.4. Hidratos de Carbono

Nas uvas os hidratos de carbonos mais significativos são os açúcares, particularmente a frutose e a glucose. Normalmente a concentração destes açúcares varia consoante a casta, vitalidade e a maturação da uva. Perto da altura da vindima, ou seja, quando a uva se encontra madura a relação glucose/frutose é próxima de 1, porém quando as uvas se encontram em estado de sobrematuração a frutose predomina (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). A glucose e a frutose, promovem a formação de etanol e outros produtos secundários na fermentação, sendo fundamental no decorrer do processo (Jackson, 2014a). Não obstante da importância dos açúcares no vinho, em Portugal, segundo o IVV (Tabela 2) existem limites nos açúcares expresso em glucose + frutose permitidos dependendo do tipo de vinho (IVV, 2019d).

Tabela 2 - Teor limite de açúcares para diferentes tipos de vinho em Portugal

Fonte: Adaptado do IVV (2019d)

Vinho	Teor limite de Açúcares (expresso em glucose + frutose)	Base Legal
Seco	≤ 4 g/l	Reg. (CE) nº 607/2009, Anexo XIV – Parte B
Meio seco	$12 \leq 18$ g/l	
Meio doce	$18 \leq 45$ g/l	
Doce	≥ 45 g/l	

No que diz respeito ao vinho tinto existem outros açúcares em pequenas concentrações, como pentoses incluindo arabinose, ramnose, ribose e xilose. As uvas e o vinho têm também na sua composição dissacáridos como a lactose, maltose, rafinose e sacarose (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). Todavia a sacarose é praticamente

inexistente no vinho, a menos que tenha sido acrescentada após fermentação, dado que a sacarose com o decorrer do processo de vinificação hidrolisa e forma a glucose e a frutose (Jackson, 2014a).

2.5. Extrato seco e minerais

O extrato seco total é constituído por todas as substâncias que não volatilizam, abrangendo as substâncias orgânicas e inorgânicas. A constituição do teor do extrato seco total nos vinhos tintos varia entre os 25 a 30 g/l, dependendo das condições analíticas usadas para a sua determinação, a casta e os processos de vinificação (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006).

Existe mais matéria orgânica do que inorgânica no extrato seco do vinho, sendo que a cinza é o resíduo mineral obtido por incineração, que corresponde ao teor de matéria inorgânica presente no vinho. As cinzas representam aproximadamente 1,5 a 3 g/l de vinho (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). No nosso país o teor em cinzas para os vinhos tintos tem de ser igual ou superior a 1,8 g/l (IVV, 2019d). A cinza pode apresentar diferentes tipos de coloração consoante o teor de compostos existentes. Usualmente tem uma coloração branca ou acinzentada, contudo pode apresentar cor encarnada ou verde indicando um teor de manganésio elevado e cor amarela no caso de possuir um elevado teor de ferro (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). A constituição mineral do vinho é influenciada pelo solo da vinha, poluição atmosférica, fertilizantes, pesticidas, água utilizada na irrigação, transporte, processo de vinificação, assim como o envelhecimento do vinho (Catarino et al., 2018).

Os elementos predominantes no vinho tinto são geralmente o cálcio, cloro, enxofre, fósforo, magnésio, potássio, silício e o sódio, com concentrações entre 10 mg/l e 1 g/l. Em concentrações inferiores, entre 0,1 mg/l e 10 mg/l, o vinho contém alumínio, boro, cobre, estrôncio, ferro, manganésio, molibdénio, zinco, entre outros elementos minoritários e vestigiais com diferentes concentrações. As concentrações destes elementos não são exatas, isto porque são influenciadas por diversos fatores como referido no parágrafo anterior. Estes elementos exercem um papel fundamental no que respeita as funções fisiológicas, todavia quando as concentrações se encontram em valores elevados podem contribuir para a

deterioração do vinho e aumento do risco de toxicidade (Catarino, Curvelo-Garcia, & de Sousa, 2008).

Os metais contaminantes presentes no vinho são elementos minerais em concentrações altamente reduzidas, como o alumínio, arsénio, cádmio, chumbo, cobre, ferro, manganésio, mercúrio e zinco. Uma concentração anormal de alumínio no vinho é de origem exógena, resultado do contacto com superfícies que contêm alumínio, presença de partículas de alumínio no terreno da vinha ou utilização de pesticidas. A fonte de contaminação do vinho mais significativa é a bentonite. O arsénio é visto como um elemento extremamente tóxico. A forma química mais tóxica é As(III), contudo nos vinhos as formas orgânicas prevalecem em consequência da sua metilação pelas leveduras na fermentação alcoólica. O arsénio está presente no vinho devido a utilização fungicidas e herbicidas no solo (Catarino et al., 2008).

O cádmio tal como o arsénio é um elemento altamente tóxico. Este elemento constitui um resíduo da utilização de pesticidas e fertilizantes (Catarino et al., 2008). Os teores elevados de chumbo no vinho estão associados ao cultivo das videiras em terrenos perto de zonas rodoviárias, em consequência da sua inclusão nos combustíveis. Como o uso deste elemento no setor industrial é diferenciado, os teores de chumbo encontrados nas diferentes regiões é distinto (Jackson, 2014a). Segundo o IVV, o teor máximo de chumbo nos vinhos em Portugal não pode ser superior a 0.15 mg/kg (IVV, 2019d).

O cobre é um metal essencial para o metabolismo da uva, todavia em concentrações altas pode ser indesejável, pois pode catalisar reações oxidativas e alterar as características sensoriais do vinho. Quando o teor de cobre no vinho se encontra em valores elevados, este pode ter origem na adição de sulfato de cobre para a supressão de odores desagradáveis, bem como na conservação do vinho devido ao contacto com materiais que tenham cobre na sua constituição (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). Em Portugal, segundo o IVV a concentração máxima para o cobre nos vinhos é 1 mg/l (IVV, 2019d). Tal como o cobre, o ferro faz parte da constituição das uvas, mas a sua concentração pode ter os valores incrementados dependendo dos materiais dos equipamentos utilizados na vindima, processo de vinificação e conservação, sendo que a utilização de aço inoxidável irá diminuir o seu teor. Contrariamente ao ferro, a concentração de crómio aumenta através da dissolução a

partir do aço inoxidável, no entanto também faz parte da constituição da uva. A concentração do crómio normalmente não excede os 60 µg/l (Catarino et al., 2008).

O teor de manganésio no vinho vai depender do solo onde estão inseridas as videiras e dos pesticidas utilizados. No vinho encontra-se em valores baixos menores que 3 mg/l (Catarino et al., 2008). O mercúrio é um metal altamente tóxico podendo originar problemas de saúde a curto e longo prazo. A sua concentração no vinho habitualmente não ultrapassa 5 µg/l (Catarino et al., 2008; Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). No que diz respeito ao zinco, à semelhança com outros metais depende dos pesticidas usados na vinha. A concentração de zinco, que se encontra em valores mais elevados nas grainhas e películas da uva, vai depender da intensidade dos fenómenos de maturação, extração e solubilização ocorridos durante a fermentação (Catarino et al., 2008; Volpe et al., 2009). O limite máximo de zinco estabelecido pela OIV é 5 mg/l (OIV, 2019a).

2.6. Substâncias azotadas

As uvas e o vinho contêm inúmeros compostos de azoto, orgânicos e inorgânicos. O seu teor é influenciado por variados fatores, como a região onde é produzido, a casta e os processos de vinificação (Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). O azoto é fundamental para o desenvolvimento e metabolismo das uvas e das leveduras, assim como para a qualidade do vinho. A porção de azoto na forma inorgânica é representada pelo amónio, nitrato e nitrito, esta porção tem um papel importante no princípio e no desenvolvimento do processo de fermentação (Canoura, Kelly, & Ojeda, 2018; Jackson, 2014a).

Existem diferentes formas orgânicas de azoto como aminas biogénicas, amida, oligopeptídeos e polipeptídeos, proteínas, aminoácidos, azoto nucleico e pirazinas. O azoto sob a forma orgânica é importante para o desenvolvimento e metabolismo das uvas e leveduras porém raramente tem um impacto significativo na caracterização sensorial do vinho (Jackson, 2014a).

Os aminoácidos em maiores concentrações no vinho são a alanina, arginina, glutamina, prolina e serina, sendo a prolina e a arginina normalmente os mais abundantes dependendo da casta entre outros fatores. Esses aminoácidos constituem cerca de 90% do teor de azoto no mosto (Jackson, 2014a). Os aminoácidos são precursores de alguns

compostos voláteis, como álcoois superiores, aldeídos, ésteres, contribuindo positivamente para o aroma do vinho. Por outro lado os vinhos com concentrações elevadas de aminoácidos apresentam maior risco de instabilidade microbiológica, tais como a possibilidade de formação de aminas biogénicas (Y. Q. Wang, Ye, Zhu, Wu, & Duan, 2014).

As aminas biogénicas são bases orgânicas de baixo peso molecular, que estão regularmente presentes em bebidas fermentadas e alimentos (Gil-Sánchez et al., 2019; Romano et al., 2012). No vinho já foram identificadas cerca de 30 aminas diferentes. Estes compostos são formados maioritariamente por descarboxilação dos aminoácidos correspondentes (Marques, Leitão, & San Romão, 2008; Y. Q. Wang et al., 2014). A histamina é a amina biogénica mais estudada, no entanto existem outras igualmente importantes como a putrescina, tiramina, cadaverina, agmatina, espermidina, espermina e agmatina (Gil-Sánchez et al., 2019; Romano et al., 2012; Y. Q. Wang et al., 2014). O teor de aminas biogénicas no vinho tinto varia consoante a bactéria láctica utilizada na fermentação maloláctica (Romano et al., 2012). A concentração de aminas no vinho é baixa, ao comparar com outros tipos de alimentos fermentados, contudo é relevante porque juntamente com o etanol do vinho pode exacerbar os seus efeitos tóxicos. Hoje em dia, ainda não foi regulamentado um limite máximo para as aminas biogénicas apesar de a literatura sugerir que quantidades excessivas tenham consequências negativas no que diz respeito a saúde humana (Gil-Sánchez et al., 2019).

A ureia é usualmente formada pelas leveduras no decorrer da fermentação alcoólica, em consequência da metabolização dos diferentes tipos de aminoácidos presentes no sumo de uva. A sua concentração depende da casta e dos processos vinificação utilizados. A ureia é o principal precursor para a formação de carbamato de etilo, que segundo a literatura apresenta potenciais riscos a saúde humana (Jackson, 2014a).

2.7. Dióxido de enxofre

O dióxido de enxofre ou sulfitos, é o conservante mais significativo do vinho tinto, estando presente no vinho em duas formas, como enxofre livre e enxofre ligado ao acetaldeído, ácidos, açúcares, cetonas e polifenóis. O dióxido de enxofre pode ser acrescentado em diversas etapas do processo de vinificação, devido as suas muitas funções

ainda nos dias de hoje é um aditivo considerado imprescindível (Giménez-Gómez et al., 2017).

O dióxido de enxofre tem propriedades antissépticas, nomeadamente a ação antimicrobiana na conservação dos vinhos no decorrer do envelhecimento, funciona como antioxidante permitindo a proteção da oxidação de alguns polifenóis e substâncias odoríferas, atua como solubilizante, favorecendo a difusão das substâncias corantes da pele da uva, contribuindo para a libertação de antocianinas. O dióxido de enxofre é um agente aglutinante que aperfeiçoa as qualidades gustativas e olfativas dos vinhos, é também utilizado como agente de acabamento em consequência da sua ação clareadora (Giacosa et al., 2019).

Apesar de todos os benefícios que este conservante tem no vinho tinto, os produtores sentiram necessidade de reduzir o uso do dióxido de enxofre, para incrementar a imagem de naturalidade do vinho e acautelar a saúde das pessoas. Segundo a legislação europeia, se o conteúdo em sulfitos for superior a 10 mg/l, os produtores tem obrigação de indicar no rótulo da garrafa a frase “contém sulfitos” (Giacosa et al., 2019; Giménez-Gómez et al., 2017).

Entretanto a Organização Mundial de Saúde (OMS) determinou um limite de segurança para ingestão diária de sulfitos em 0,7 mg/kg de peso corporal. Tendo em consideração o limite de segurança, a dose diária admissível fica entre 42 e 56 mg por dia, em indivíduos com peso de 60 a 80 kg. Dessa forma para um vinho com uma concentração de sulfitos de 150 mg/l, meio litro do mesmo seria suficiente para ultrapassar o limite de segurança estabelecido pela OMS (Giacosa et al., 2019). Em Portugal, o valor máximo estabelecido para a concentração de dióxido de enxofre total é 150 mg/l para o vinho tinto (IVV, 2019d).

2.8. Compostos fenólicos

A dieta mediterrânica é abastada de compostos fenólicos, cujas as principais fontes alimentares são o azeite, frutas, vegetais, café e vinho (Vallverdú-Queralt et al., 2015; Zamora-Ros et al., 2013). Os compostos fenólicos representam uma família de compostos químicos que exibem uma estrutura idêntica com pelo menos um anel aromático que se liga a um ou mais grupos hidroxilo (Jackson, 2014a; Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019; Teixeira et al., 2014). Estes compostos dependendo da sua estrutura carbonada são

classificados em diversas classes como mostra a Figura 2 incluindo moléculas com elevado grau de polimerização e moléculas mais simples (Garrido & Borges, 2013; Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019).

O vinho tinto contém diversos compostos fenólicos, sendo que a quantidade total destes compostos foi estimada entre 2000 e 6000 mg/l (Garaguso & Nardini, 2015; Markoski, Garavaglia, Oliveira, Olivaes, & Marcadenti, 2016). O aspeto quantitativo não é o único parâmetro relevante. A sua composição qualitativa nos vinhos tem uma igual importância sendo crucial na observação de efeitos benéficos ou da sua inexistência. Nem todos os polifenóis agem de maneira sinérgica, podendo ter um efeito aditivo ou até antagónico entre os mesmos (Amor, Châlons, Aires, & Delmas, 2018).

O teor de compostos fenólicos no vinho depende de diversos fatores tais como a casta, o clima, solo, as influências sazonais, técnicas vitivinícolas, processo de vinificação e as próprias condições de envelhecimento. O prolongamento do tempo de maceração enriquece e modifica a composição de polifenóis do vinho tinto (Amor et al., 2018). Estes compostos desempenham um papel fundamental nas características sensoriais como a cor, aroma, sabor, amargura e adstringência dos vinhos tintos. Além disso podem apresentar diversas atividades biológicas, como as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, antimicrobiana, antienvelhecimento, entre outras (Garrido & Borges, 2013; Snopek et al., 2018). Os compostos fenólicos podem dividir-se em compostos flavonoides e não flavonoides (Figura 2) (Garrido & Borges, 2013; Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019).

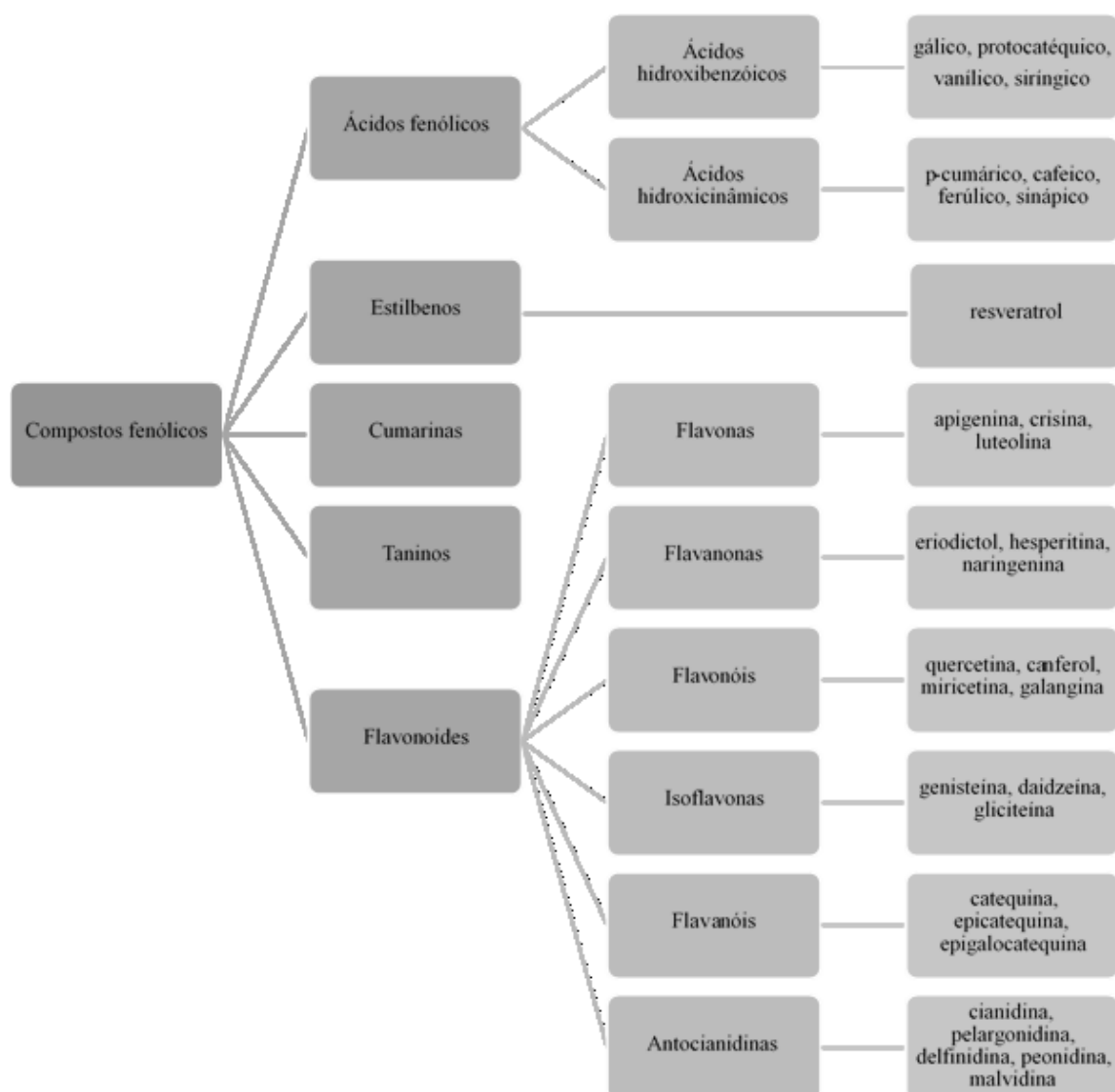


Figura 2 - Classes de compostos fenólicos

Fonte: Adaptado Garrido & Borges (2013); Kozłowska & Szostak-Węgierek (2019).

Já foram identificados mais de 6000 flavonoides (Zakaryan, Arabyan, Oo, & Zandi, 2017). O conteúdo em compostos fenólicos totais é maioritariamente determinado por métodos espectrofotométricos e cromatográficos (Aleixandre-Tudo, Buica, Nieuwoudt, Aleixandre, & Du Toit, 2017). Os flavonoides são compostos de baixo peso molecular que contêm quinze átomos de carbono, organizados na configuração C₆-C₃-C₆. A estrutura base é constituída por dois anéis aromáticos, denominados anel A e B, unidos por um anel heterocíclico, denominado anel C, como representado na Figura 3 (Aleixandre-Tudo et al., 2017; Jackson, 2014a; Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019; Zakaryan et al., 2017).

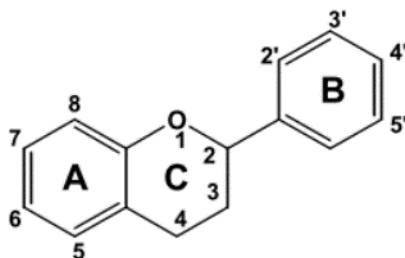


Figura 3 - Estrutura dos flavonoides
Fonte: Adaptado Zakaryan et al. (2017)

A dimensão dos efeitos biológicos dos flavonoides não depende apenas da sua presença nos alimentos, mas também da sua biodisponibilidade no organismo. A biodisponibilidade dos flavonoides está sobretudo relacionada com a fonte, ou seja, com a formulação farmacêutica ou com a matriz alimentar. Depende igualmente de características individuais dos consumidores, nomeadamente aspetos fisiológicos e moleculares, fatores como a atividade e a sua composição da flora gastrointestinal, sexo e idade (Kumar & Pandey, 2013).

A grande variedade de compostos flavonoides está intrinsecamente relacionada com a disposição do anel heterocíclico, denominado anel C. Os flavonoides estão divididos segundo a sua estrutura em subclasses como as flavonas, flavanonas, flavonóis, isoflavonas, flavanóis, antocianidinas, como representado na Figura 4 (Jackson, 2014a; Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019; Zakaryan et al., 2017).

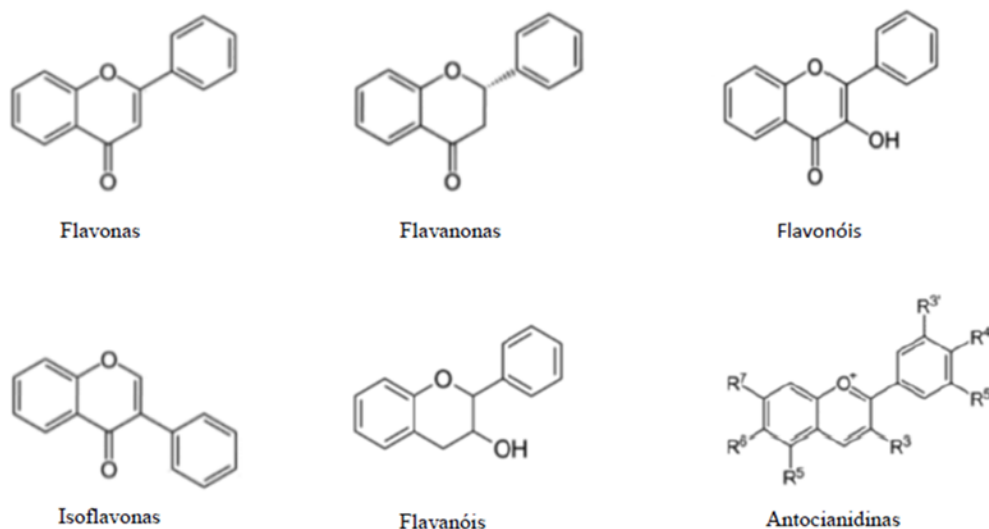


Figura 4 - Estrutura básica das subclasses de flavonoides
Fonte: Adaptado Zakaryan et al. (2017)

No vinho tinto, os compostos fenólicos mais importantes são os flavonóis, como a quercetina, canferol e miricetina, os flavanóis, principalmente catequina e antocianinas, em particular a malvidina. Com a mesma importância temos as proantocianidinas anteriormente designadas como taninos condensados, e outros derivados fenólicos como os estilbenos, sendo o resveratrol o composto em maior destaque. Os ácidos fenólicos são relevantes no vinho, nomeadamente o ácido gálico, o p-cumárico, o cafeico, e p-ferúlico (Markoski et al., 2016; Šeruga, Novak, & Jakobek, 2011).

Os flavonóis estão presentes nas uvas sob forma de glucósidos facilmente hidrolisáveis. Estes compostos fenólicos apresentam uma insaturação no anel heterocíclico e um grupo hidroxilo na posição 3 (Garrido & Borges, 2013; Teixeira et al., 2014). Nos vinhos, os flavonóis que se encontram em maior quantidade são sobretudo a quercetina e em menor quantidade a miricetina e o canferol. A quercetina tem um impacto muito significativo no sabor e cor do vinho, assim como na saúde humana (Markoski et al., 2016).

Os flavanóis são compostos que têm um grupo hidroxilo na posição 3 e nenhum grupo carbonilo na posição 4 (Garrido & Borges, 2013; Teixeira et al., 2014). Estão localizados preferencialmente nos engaços e nas sementes e estes compostos são os principais responsáveis pela adstringência, corpo e amargura dos vinhos (Garrido & Borges, 2013; Markoski et al., 2016). Os flavanóis mais importantes são as proantocianidinas e os flavan-3-ol. Os flavan-3-ol mais importantes nos vinhos são a catequina e a epicatequina pois representam mais de 50% dos compostos fenólicos presentes nas sementes (Markoski et al., 2016; Teixeira et al., 2014).

Os taninos são compostos fenólicos capazes de estabelecer ligações a proteínas e a outros polímeros do vinho, como por exemplo os polissacáridos. A ligação destes compostos a proteínas por vezes pode promover a formação de derivados insolúveis no vinho, que por consequência aumenta a adstringência do mesmo. Os taninos são os compostos com maior influência na adstringência do vinho (Markoski et al., 2016; Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006). Estes compostos podem ser classificados em hidrolisáveis e não hidrolisáveis, designados por taninos condensados ou proantocianidinas e galotaninos e elagitaninos. As proantocianidinas são os taninos em maior quantidade no vinho (Garrido & Borges, 2013).

Os taninos hidrolisáveis são polifenóis complexos que podem ser degradados devido a alterações de pH, por hidrólise enzimática ou não enzimática, em fragmentos mais

pequenos. A título de exemplo temos os elagitaninos que são hidrolisados em ácido elágico e os galotaninos que por sua vez podem ser hidrolisados em ácido gálico (Garrido & Borges, 2013).

As proantocianidinas são compostos poliméricos que, quando expostas a temperaturas elevadas com ácido e álcool, originam as antocianidinas, devido à quebra das ligações entre as unidades monoméricas. Estes compostos estão maioritariamente presentes nas grainhas, películas e engaços e não são facilmente hidrolisáveis. A unidade essencial das proantocianidinas são as moléculas de flavan-3-óis. Consoante a quantidade, a estrutura e o grau de polimerização, que depende da sua localização nos tecidos da uva, as proantocianidinas presentes no vinho podem ser dímeros, trímeros, oligómeros ou polímeros (Jordão & Ricardo-da-Silva, 2019).

Durante o processo vinificação (esmagamento, maceração e fermentação) as proantocianidinas são transferidas para o mosto. Devido a maceração os vinhos tintos usualmente têm uma maior concentração de taninos em relação a outros vinhos, particularmente em comparação com o vinho branco. O facto dos vinhos tintos terem geralmente teores alcoólicos mais elevados contribui para a sua maior abundância em taninos pois o álcool promove a extração destes componentes. A concentração de proantocianidinas varia entre 1 e 4 g/l, em consequência da casta, processo de vinificação e envelhecimento (Jordão & Ricardo-da-Silva, 2019).

As antocianinas são precursoras dos taninos poliméricos e restantes pigmentos com cor originados adiante. As antocianidinas são as formas agliconas das antocianinas, estas formas agliconas são mais instáveis em água e mais insolúveis que as antocianinas, mostrando que a glicosilação concede solubilidade e estabilidade a estes pigmentos (Teixeira et al., 2014).

As antocianinas localizam-se normalmente nas películas da uva e são responsáveis por conferir a cor aos vinhos tintos. A coloração das antocianinas depende das condições de pH em que se encontram. Assim sendo para um pH entre 1 e 3 as antocianinas obtêm uma coloração vermelha, contudo com o aumento do pH sucede a descoloração das mesmas. Por consequência, temos que para valores de pH acima de 4 as antocianinas obtêm uma coloração púrpura, conseguido também uma coloração amarela para condições mais alcalinas (Escribano-Bailón, Rivas-Gonzalo, & García-Estévez, 2019).

A concentração de antocianinas no vinho tinto varia de 100 a 1000 mg/l, sendo a malvidina o composto com maior predominância. O teor de antocianinas depende da casta, grau de maturação e processo de vinificação (Garrido & Borges, 2013; Kilmister, Mazza, Baker, Faulkner, & Downey, 2014; Laitila, Suvanto, & Salminen, 2019).

Os estilbenos estão presentes nas uvas e em produtos resultantes das uvas, tais como o vinho tinto (Garrido & Borges, 2013). Estes compostos fenólicos apresentam um esqueleto de carbonos característico que compreende dois anéis benzênicos unidos por uma cadeia com um etano ou etileno. Dos estilbenos estudados o resveratrol é o mais significativo no vinho. Este composto apresenta duas formas isoméricas o *trans*-resveratrol e o *cis*-resveratrol, como demonstra a Figura 5 (Salehi et al., 2018). O resveratrol encontra-se nas películas e sementes das uvas, sendo a sua extração feita durante a maceração, o que por consequência sugere um maior teor deste composto no vinho tinto, em comparação com o vinho rosé ou branco (Garrido & Borges, 2013).

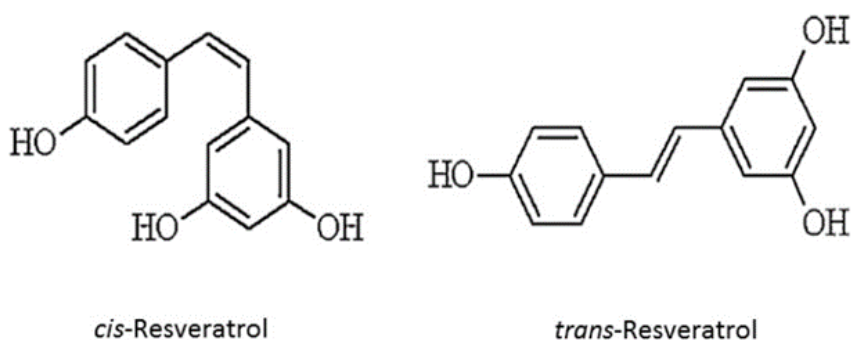


Figura 5 - Estrutura química dos isómeros do resveratrol

Fonte: Adaptado Salehi et al. (2018)

O resveratrol é usualmente sintetizado nas películas, ocorrendo assim o pico da sua síntese durante o seu ciclo de formação e maturação das uvas. A estilbeno sintetase é a enzima responsável pela biossíntese do resveratrol. Esta enzima é ativada em resposta a diversos fatores de stress exógenos, como adição de agentes químicos, ataques de fungos patogénicos e exposição a radiação ultravioleta. A concentração de resveratrol depende de vários fatores como o estado de maturação das uvas, casta, processo de vinificação e características do solo onde é implementada a vinha (Garrido & Borges, 2013).

Os ácidos fenólicos normalmente estão divididos em ácidos hidroxibenzóicos e ácidos hidroxicinâmicos. Foram identificados múltiplos ácidos hidroxibenzóicos na uva e no vinho, tais como por exemplo os ácidos gálico, vanílico e siringico. O ácido gálico é o mais relevante dado que é precursor dos taninos hidrolisáveis (Garrido & Borges, 2013).

Os ácidos hidroxicinâmicos estão localizados maioritariamente na polpa e nas películas da uva, ligados a açúcares, sob forma de ésteres tartáricos e livres em menor quantidade. Estes ácidos têm um papel fundamental no que diz respeito a coloração e aroma do vinho. Os ácidos hidroxicinâmicos do vinho incluem os ácidos cafeico, p-cumárico e ferúlico. A sua concentração no vinho tinto varia entre 100 a 200 mg/l (Garrido & Borges, 2013; Jackson, 2014a; Ribéreau-Gayon, Glories, et al., 2006).

Capítulo 2 - Efeitos biológicos benéficos do vinho tinto na saúde humana

1. Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares, segundo a OMS, são um grupo de disfunções do coração e dos vasos sanguíneos, que englobam doenças coronárias, doenças cerebrovasculares, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, doenças da circulação pulmonar, assim como as cardiopatias congénitas. A mortalidade destas doenças tem maioritariamente origem nos acidentes vasculares cerebrais e enfartes do miocárdio. De modo a prevenir as doenças cardiovasculares é fundamental o controlo dos fatores de risco modificáveis, tais como a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, hipertensão arterial, excesso de peso, hábitos tabágicos e sedentarismo. De igual importância temos de considerar os fatores de risco não modificáveis como a idade, sexo e a genética (OMS, 2017).

As doenças cardiovasculares são principal causa de morte no mundo. Em 2016, as mortes resultantes destas doenças representaram 31% de todas as mortes, estima-se que tenham morrido cerca de 17,9 milhões de pessoas (OMS, 2017).

A aterosclerose é a principal razão das doenças cardiovasculares. De um modo geral, a aterosclerose é uma doença inflamatória, definida pela formação de placas constituídas maioritariamente por tecido fibroso e lípidos, no endotélio arterial, promovendo uma diminuição do lúmen do vaso sanguíneo que com o tempo pode restringir a circulação sanguínea (Jackson, 2014b; Roth et al., 2019).

Existem diversas evidências epidemiológicas apoiadas em estudos prospetivos e interculturais, que sugerem a existência de uma relação benéfica entre um consumo moderado de álcool e as doenças cardiovasculares. Esta relação foi particularmente observada para o vinho tinto, ainda que estes benefícios continuem a ser debatidos quanto à sua veracidade pela comunidade científica (Artero, Artero, Tarín, & Cano, 2015; Haseeb, Alexander, & Baranchuk, 2017; Iriti & Varoni, 2014; Snopek et al., 2018). Os constituintes do vinho tinto que conferem aparentemente os efeitos cardioprotetores são os polifenóis, ainda que diversos estudos alegam que os benefícios cardioprotetores têm origem no equilíbrio entre o conjunto dos polifenóis e o álcool (Iriti & Varoni, 2014).

O conhecido *French Paradox* é baseado nesse pressuposto. O *French Paradox* foi observado por dois investigadores que detetaram uma incidência baixa de acidentes cardiovasculares numa região francesa, embora as pessoas da região tivessem uma dieta rica em gorduras saturadas. Esta incidência baixa de acidentes cardiovasculares foi atribuída ao consumo regular de vinho tinto na região (Renaud & de Lorgeril, 1992).

A ingestão alcoólica se não for monitorizada, pode causar diversas situações adversas que afetam a vida cotidiana. Em consequência, diferentes governos e instituições internacionais definiram uma unidade chamada *standard drink*. As diretrizes da OMS definem que uma *standard drink* equivale a cerca de 10 g de etanol puro, sendo que recomendam que por dia não sejam ingeridas mais de duas *standard drinks* e que existam pelo menos 2 dias sem beber qualquer bebida alcoólica durante a semana (Kalinowski & Humphreys, 2016). Uma *standard drink* corresponde a 140 ml de vinho tinto com teor alcoólico de 12% (Haseeb et al., 2017).

Uma ingestão moderada de vinho tinto parece estar associada a uma diminuição do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, porém os mecanismos certos para estas qualidades protetoras ainda não estão devidamente definidos. Ainda assim esta diminuição, particularmente na aterosclerose, tem sido associada a diferentes mecanismos, como sendo a manutenção do endotélio, o impedimento da criação e o desenvolvimento da placa aterosclerótica, a redução trombótica e o aumento da captação da glucose mediada pela insulina como representado na Figura 6 (Artero et al., 2015; Haseeb et al., 2017; Jackson, 2014b; Lamuela-Raventós & Estruch, 2016).

A manutenção do endotélio exige o incremento da expressão e atividade da enzima sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS) e a posterior libertação do óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais, que por consequência promove o vasorrelaxamento. A promoção da função endotelial ocorre também por diminuição da síntese da endotelina-1 (ET-1), péptido vasoconstritor, e redução dos níveis plasmáticos de proteína C-reativa (PCR). O aumento da atividade da enzima da lipoproteína lipase endotelial e aumento da formação da apolipoproteína A-1 (Apo A-1), são as possíveis responsáveis pelo o aumento da síntese das lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Artero et al., 2015; Haseeb et al., 2017; Lamuela-Raventós & Estruch, 2016).

O impedimento da formação e progressão da placa aterosclerótica ocorre através da redução da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que é o principal mecanismo estudado em relação aos benefícios cardiovasculares do vinho tinto. Também poderá ser resultado da diminuição do fator nuclear κB (NF- κB) nas células endoteliais que induz a redução da expressão das moléculas 1 de adesão das células vasculares (VCAM-1) e da proteína-1 quimioattractante dos monócitos (MCP-1). Segundo alguns autores, a progressão da placa aterosclerótica é igualmente inibida pelo vinho, pela redução da proliferação e migração das células musculares lisas (CML) vasculares em direção a íntima (Artero et al., 2015; Di Renzo et al., 2014, 2018; Haseeb et al., 2017; Lamuela-Raventós & Estruch, 2016). A redução da formação de trombos induzida pelo vinho resulta de uma modificação da síntese das prostaglandinas e consequente inibição da agregação plaquetária. Este contributo pode surgir também pela diminuição do fator VII e do fator de von Willebrand (VWF), assim como a diminuição das concentrações de fibrinogénio (Artero et al., 2015; Bijak, Sut, Kosiorek, Saluk-Bijak, & Golanski, 2019; Haseeb et al., 2017).

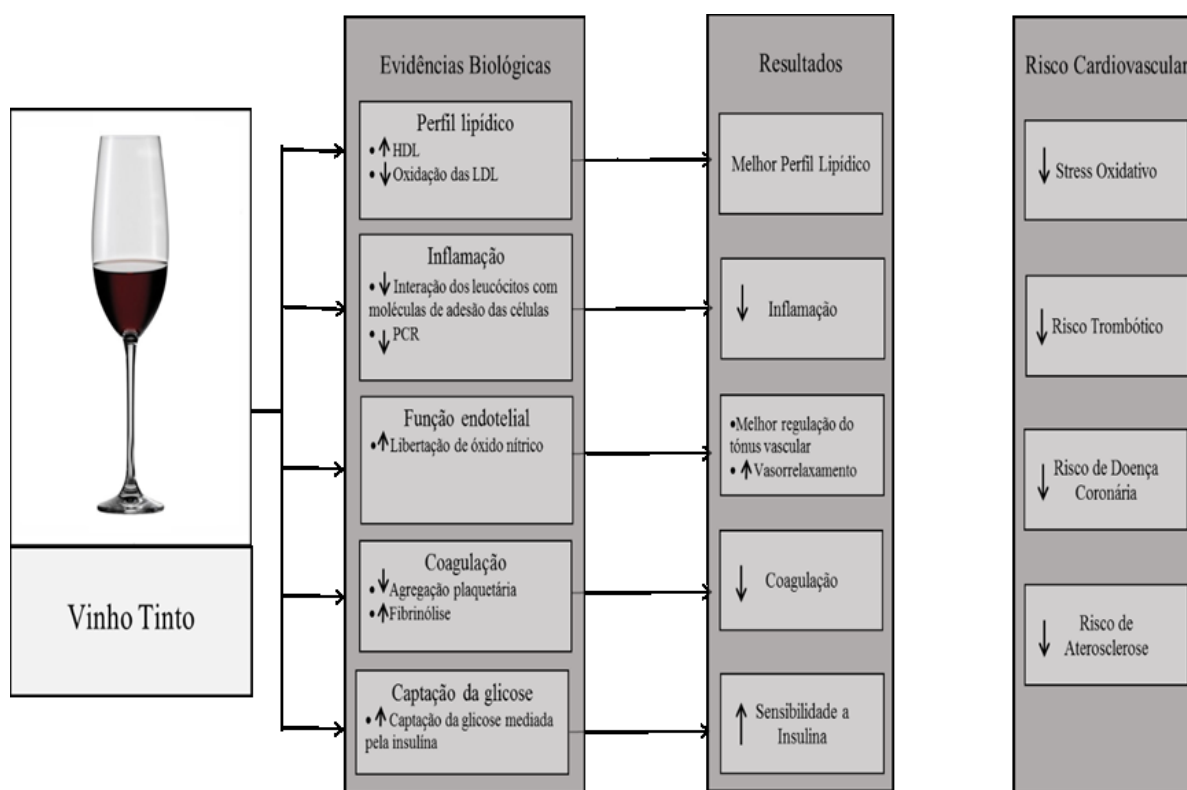


Figura 6 - Representação dos mecanismos biológicos da ingestão de vinho tinto
Fonte: Adaptado Haseeb et al. (2017)

O papel da ingestão moderada de vinho tinto na prevenção de doenças cardiovasculares foi documentado por diversos estudos (Tabela 3).

Tabela 3 - Estudos em humanos relativos a efeitos cardioprotetores do vinho tinto

Referência	Tipo de Estudo	Amostra (n°)	Quantidade ingerida (ml/dia)	Duração	Resultados
(Droste et al., 2013)	Ensaio Clínico Randomizado	108	Mulheres - 100 Homens - 200	20 semanas	↓ LDL; ↑ HDL.
(Di Renzo et al., 2014)	Ensaio Clínico Randomizado	24	250	3 semanas	↓ Oxidação das LDL; ↑ Capacidade Antioxidante.
(Apostolidou et al., 2015)	Ensaio Clínico controlado por placebo	37	Mulheres - 125 Homens - 250	1 mês	↑ Capacidade Antioxidante total; ↑ Vitamina E.
(Gepner et al., 2015)	Ensaio Clínico Randomizado	244	150	2 anos	↑ HDL; ↑ Apo A-1; ↓ Triglicéridos; ↓ Colesterol Total.
(Chiu, Shen, Huang, Venkatakrishnan, & Wang, 2016)	Ensaio Clínico Randomizado	24	250	10 semanas	↓ LDL; ↑ Capacidade Antioxidante.

O vinho é uma mistura de diversos compostos fenólicos que dependem da casta, viticultura, processo vinificação, entre outras etapas como referido anteriormente. O efeito benéfico do vinho tinto em relação a doença cardiovascular tem sido maioritariamente atribuído aos compostos fenólicos, devido principalmente a sua atividade antioxidante (Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019).

Estes benefícios cardioprotetores do vinho tinto parecerem estar relacionados com diferentes mecanismos, tais como a atividade antioxidante e anti-inflamatória, a diminuição

da pressão arterial e do colesterol assim como da proteção contra a oxidação das LDL e na regulação da coagulação. Os compostos fenólicos que apresentam maior relevância no que diz respeito aos seus benefícios cardiovasculares são as antocianinas, flavonóis como a quercetina, os flavanóis particularmente a catequina e o resveratrol que pertence a classe dos estilbenos (Artero et al., 2015; Goetz et al., 2016; Haseeb et al., 2017; Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019).

Foi investigado num estudo duplo cego randomizado e controlado por placebo, o efeito da suplementação de antocianinas 160 mg duas vezes por dia, durante 24 semanas, em 122 doentes com hipercolesterolemia. Neste estudo observou-se que o consumo de antocianinas aumentou significativamente o colesterol HDL e diminuiu as LDL em comparação com o placebo ($P < 0,018$ e $P < 0,001$, respetivamente) (Zhu et al., 2014). Noutro estudo semelhante, com uma amostra de 58 doentes diabéticos, com a mesma duração e quantidade de suplementação com antocianinas que o estudo anterior, foi igualmente observado o aumento das HDL e diminuição das LDL, mas também a redução significativa dos triglicéridos ($P < 0,01$) em confronto com o placebo (D. Li, Zhang, Liu, Sun, & Xia, 2015).

A relação entre a ingestão de antocianinas e a diminuição de fatores de risco da doença cardiovascular constatada em ensaios clínicos, foi encontrada igualmente em estudos observacionais. Diferentes estudos de coorte publicados enfatizam a importância das antocianinas nos biomarcadores de risco da doença cardiovascular concluindo que o aumento da ingestão de antocianinas está ligado a uma diminuição no risco de doenças cardiovasculares (Cassidy et al., 2013, 2016; Goetz et al., 2016; McCullough et al., 2012).

Foram encontrados diversos estudos em animais que procuraram demonstrar efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes da quercetina (Loke et al., 2010). Um estudo clínico, duplamente cego, randomizado e controlado por placebos, realizado numa amostra de 70 doentes hipertensos, suplementados com 160 mg de quercetina/por dia, ao longo de 6 semanas, revelou benefícios cardiovasculares decorrentes da ingestão deste composto fenólico, nomeadamente na função endotelial e na pressão arterial sistólica (Brüll et al., 2015).

As catequinas podem igualmente contribuir para a ação cardioprotetora em consequência da diminuição do colesterol LDL. A diminuição do colesterol LDL em

mulheres na pós-menopausa, suplementadas com 1315 mg catequinas/dia, durante 1 ano, foi demonstrada num estudo duplo cego randomizado e controlado por placebo (Samavat et al., 2016).

O resveratrol do vinho tinto tem sido considerado fundamental na explicação do *French Paradox*, em consequência dos seus efeitos cardioprotetores. Diversos estudos sugerem a existência de efeitos benéficos do resveratrol em patologias como aterosclerose, insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral, hipertensão, arritmia, cardiomiopatia diabética e cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (Haseeb et al., 2017; Weiskirchen & Weiskirchen, 2016; Zordoky, Robertson, & Dyck, 2014). Os mecanismos responsáveis por esses benefícios não estão totalmente esclarecidos. Segundo alguns autores, esses efeitos parecem ser mediados pela ativação da sirtuína 1 (SIRT1), da proteína quinase ativa por AMP (AMPK) e das enzimas antioxidantes endógenas (Zordoky et al., 2014). Além disso, foram igualmente relatadas para o resveratrol propriedades anti-inflamatórias, anti-plaquetárias e ainda o aumento da captação da glucose mediada pela insulina e diminuição da oxidação das LDL. A aplicação do resveratrol para as doenças mencionadas anteriormente pode ser uma das razões pelas quais este composto está a ser fortemente apresentado como suplemento cardioprotetor ainda que a sua biodisponibilidade seja baixa. A Tabela 4 retrata diferentes estudos onde o resveratrol é aplicado nas doenças cardiovasculares (Artero et al., 2015; Haseeb et al., 2017; Weiskirchen & Weiskirchen, 2016).

Tabela 4 - Efeitos cardiovasculares do resveratrol em humanos

Referência	Descrição	Resultados
(Fujitaka et al., 2011)	Ensaio clínico randomizado em 34 pessoas com síndrome metabólico, suplementadas com 100 mg de resveratrol/dia, durante 90 dias.	Aumento da dilatação mediada por fluxo, demonstrado que o resveratrol melhora a função endotelial.
(Bhatt, Thomas, & Nanjan, 2012)	Estudo prospetivo randomizado, em 62 pessoas com diabetes tipo 2, suplementadas com 150 mg de resveratrol/dia, durante 90 dias.	↓ Pressão arterial sistólica; ↓ Colesterol Total; ↓ LDL; ↓ Hemoglobina Glicada.

Tabela 4 (Continuação) - Efeitos cardiovasculares do resveratrol em humanos

Referência	Descrição	Resultados
(Tomé-Carneiro et al., 2013)	Ensaio clínico randomizado triplamente cego controlado por placebo, com três braços. 75 pacientes com doença arterial coronária estável, receberam 350 mg de placebo/dia, ou suplementação com extrato de uva com 8 mg de resveratrol/dia ou com extrato de uva sem resveratrol durante 6 meses e uma dose dupla pelos 6 meses seguintes.	O grupo suplementado com extrato de uva com 8 mg de resveratrol, mostrou efeitos benéficos impedido o ↑ do Inibidor do Ativador do Plasminogénio Tipo I (PAI-1) ↑ a concentração dos valores séricos de adiponectina e inibindo os sinais aterotrombóticos nas células mononucleares do sangue periférico (PBMCs).
(Militaru et al., 2013)	Ensaio clínico randomizado duplamente cego, 87 pessoas suplementadas com 20 mg/dia de resveratrol, durante 60 dias.	↓ PCR; ↓ LDL; ↓ Colesterol Total; ↓ Triglicéridos; ↑ HDL.
(Movahed et al., 2013)	Ensaio clínico randomizado duplamente cego controlado por placebo em 66 pessoas com diabetes tipo 2, suplementadas com 1 g de resveratrol/dia durante 45 dias.	↓ Pressão arterial sistólica; ↓ LDL; ↑ HDL.
(Fodor et al., 2018)	Ensaio clínico randomizado com 228 pacientes que tiveram primeiro acidente vascular cerebral (AVC) nos últimos 12 meses. Os pacientes foram submetidos ao tratamento médico habitual em combinação com uma suplementação de 100 e 200 mg de resveratrol/dia durante 12 meses.	O resveratrol teve efeito benéfico em todos os parâmetros avaliados (HDL, LDL, Colesterol total, Triglicéridos e Perfil Glicémico).

2. Diabetes

A diabetes mellitus é uma doença metabólica de elevada incidência em todo mundo, sendo a hiperglicemia a sua principal característica. É uma doença crónica que resulta dos efeitos da ação e/ou secreção de insulina. Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2017, a diabetes originou a morte de cerca de 4 milhões de pessoas, das quais 425 milhões padeciam da doença (International Diabetes Federation, 2017). A progressão descontrolada da diabetes leva ao desenvolvimento de patologias no coração, fígado, rim, cérebro, retina e nos vasos sanguíneos (Oyenihi, Oyenihi, Adeyanju, & Oguntibeju, 2016).

Os dois principais tipos de diabetes mellitus, são a diabetes mellitus insulino-dependente (DMT1) e a diabetes mellitus não insulino-dependente (DMT2). A primeira tem origem na destruição das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas endócrino, as quais são responsáveis pela secreção de insulina. A DMT2, que corresponde a mais de 90% de todos os casos de diabetes, é definida pelo aparecimento da resistência à ação da insulina e distúrbios na secreção da mesma, impossibilitando a sua secreção e por consequência desregular os níveis de glucose plasmática (International Diabetes Federation, 2017; Martin, Goya, & Ramos, 2017). Embora a etiopatogénese da diabetes ainda não se encontre bem definida, o stress oxidativo, os fatores inflamatórios e as reações autoimunes são apontados como principais responsáveis pela mesma (Oyenihi et al., 2016).

Uma das principais características da dieta mediterrânica é a ingestão moderada de vinho juntamente com as refeições. Dados epidemiológicos sugerem que o consumo moderado de vinho tinto reduz a mortalidade cardiovascular e a incidência de diabetes. O consumo moderado é geralmente definido nos estudos epidemiológicos como duas bebidas por dia para o homem e uma para a mulher. São vários os estudos epidemiológicos que analisam a associação entre o consumo moderado de vinho e o desenvolvimento de diabetes (Tabela 5) (Artero et al., 2015; Blomster et al., 2014; Fagherazzi et al., 2014; Huang, Wang, & Zhang, 2017; Knott, Bell, & Britton, 2015; Marques-Vidal, Vollenweider, & Waeber, 2015; Martin et al., 2017).

Tabela 5 - Estudos epidemiológicos entre o consumo de vinho e a DMT2

Estudos	Participantes (nº)	Associação com DMT2	Referências
<i>Stockholm Diabetes Prevention Program (SDPP)</i>	11819	O consumo moderado vinho está relacionado com uma diminuição do risco da DMT2 nas mulheres.	(Cullmann, Hilding, & Östenson, 2012)
<i>Nord-Trøndelag Health Survey (HUNT) study</i>	90296	A diminuição do risco de diabetes foi associada ao consumo de vinho em comparação com a cerveja e outras bebidas espirituosas.	(Rasouli et al., 2013)
<i>Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N)-EPIC</i>	66485	O consumo de vinho está inversamente associado ao risco de DMT2 em mulheres com excesso de peso.	(Fagherazzi et al., 2014)
<i>Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial</i>	11140	O consumo de vinho moderado apresenta uma diminuição do risco de doenças cardiovasculares e uma redução das complicações microvasculares da DMT2.	(Blomster et al., 2014)
<i>Caucasian population of Lausanne (Switzerland) study (Colaas Study)</i>	4765	O consumo moderado de vinho promove um menor risco no desenvolvimento da DMT2.	(Marques-Vidal et al., 2015)

Recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise de 13 estudos prospetivos, que englobaram 20641 casos de DMT2 num total de 397296 participantes, explorou a relação entre os tipos de bebidas alcoólicas e a incidência de DMT2. Os resultados da meta-análise demonstraram que o consumo de vinho é associado a uma diminuição significativa da DMT2, em comparação a outros tipos de bebida como a cerveja e bebidas espirituosas (Huang et al., 2017). Na sequência dos resultados destes estudos epidemiológicos, foram desenvolvidos

ensaios intervencionais em humanos de maneira a estabelecer causalidade e elucidar em relação a mecanismos subjacentes (Chiva-Blanch et al., 2013; Gepner et al., 2015).

Um ensaio clínico que suporta os efeitos benéficos do vinho, foi efetuado durante 2 anos com 224 pacientes diabéticos controlados. Este estudo sugere que uma ingestão moderada de vinho (150 ml/dia), principalmente de vinho tinto, como parte de uma dieta saudável é aparentemente benéfico em relação à diabetes, particularmente na glicémia em jejum e na hemoglobina glicada (Chiva-Blanch et al., 2013).

Outro ensaio clínico randomizado com três períodos de intervenção, com a duração de 4 semanas cada intervenção, feito em 67 homens com alto risco cardiovascular. Foi realizado com o objetivo de comparar os efeitos benéficos do consumo moderado de vinho tinto (30 g álcool), com o vinho tinto sem álcool e gin (30 g álcool). Os resultados demonstraram um efeito benéfico na resistência à insulina do vinho tinto com e sem álcool, contrariamente ao gin. Postulando os efeitos benéficos em relação a diabetes a fração não alcoólica, nomeadamente aos polifenóis (Gepner et al., 2015).

O efeito benéfico do consumo de vinho na diabetes parece estar relacionado com a capacidade dos polifenóis em reduzirem o stress oxidativo. Vários estudos demonstraram que uma suplementação oral de resveratrol melhora o controlo glicémico e pode possivelmente fornecer um potencial adjuvante para o tratamento da diabetes (Bhatt et al., 2012; Brasnyó et al., 2011; Movahed et al., 2013). Em acréscimo, o resveratrol reduz a albuminúria que por sua vez é um indicador evidente na nefropatia diabética (Sattarinezhad, Roozbeh, Shirazi Yeganeh, Omrani, & Shams, 2019).

3. Doenças Neurológicas

O reforço das capacidades cognitivas tornou-se um importante desafio científico, recentemente impulsionado pelo interesse na prevenção do declínio cognitivo relacionado com a idade e na manutenção do desempenho cognitivo normal em resposta a ambientes cognitivamente exigentes (Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019).

O vinho tinto tem sido relacionado com vários benefícios na melhoria da cognição e na prevenção de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer ou a doença de Parkinson. Ainda assim, os mecanismos precisos pelos quais o vinho tinto pode influenciar

a função cognitiva são desconhecidos e não há certezas sobre quais são os compostos fenólicos bioativos específicos que estão envolvidos nestes resultados. É frequentemente reconhecido que o consumo de alimentos ricos em polifenóis melhora o desempenho cognitivo. O stress oxidativo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. Embora os efeitos nocivos do consumo excessivo de álcool estejam bem estabelecidos, vários estudos epidemiológicos têm sugerido que um consumo baixo a moderado de vinho tinto pode ser benéfico para retardar o aparecimento de deficiências cognitivas no envelhecimento e nas doenças neurodegenerativas (Esteban-Fernández, Corona, Vauzour, & Spencer, 2016; Nooyens, Bueno-De-Mesquita, Van Gelder, Van Boxtel, & Verschuren, 2014).

Um estudo prospetivo observou que o consumo de vinho tinto, mas não de outro tipo de bebida alcoólica, foi inversamente associado à progressão do declínio cognitivo numa população de indivíduos com uma idade compreendida entre os 20 e os 59 anos. Estes resultados sustentam a hipótese de que os compostos não alcoólicos encontrados no vinho tinto estejam associados a um efeito favorável na função cognitiva (Nooyens et al., 2014). Em 314 pessoas observadas num estudo transversal, com uma média de idades de 79 anos, foi igualmente postulado a um consumo moderado e leve de vinho tinto, uma diminuição do risco do comprometimento cognitivo (Chan, Chiu, & Chu, 2010). Estes dois estudos atestam a possibilidade do consumo moderado de vinho em vez do consumo de álcool por si só, tem sido relacionado a um menor risco de desenvolvimento de demência, particularmente na doença de Alzheimer (Chan et al., 2010; Nooyens et al., 2014).

A Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa progressiva, onde a inflamação crónica presente participa no desenvolvimento das alterações neuropatológicas, o que resulta na disfunção neuronal e apoptose destas células. A progressão desta doença, assim como os sintomas comportamentais são exacerbados, com o aumento das quimiocinas locais e citocinas pró-inflamatórias (Wyss-Coray & Rogers, 2012). Para controlar a inflamação cerebral na progressão da doença, os compostos fenólicos do vinho foram indicados como potenciais agentes terapêuticos (Testa et al., 2014).

A suplementação com resveratrol mostra ser segura e bem tolerada na doença, sendo que o resveratrol e os seus principais metabolitos penetraram na barreira hematoencefálica sem mostrar efeitos indesejáveis relevantes (Turner et al., 2015). Contudo a maior parte dos

estudos são efetuados em animais ou através de metodologias *in vitro* (Esteban-Fernández et al., 2017; Martín, González-Burgos, Carretero, & Gómez-Serranillos, 2011; Porquet et al., 2013). Em relação a quercetina, um estudo demonstrou *in vitro* que a quercetina conjugada com nanopartículas possui atividade anti-inflamatória, tendo pertinência na neuroinflamação (Testa et al., 2014).

O papel potencial do vinho tinto na Parkinson tem sido menos bem estudado, embora seja a segunda doença neurodegenerativa mais comum a seguir a Alzheimer (Esteban-Fernández et al., 2016). Mesmo assim, num estudo longitudinal foi avaliada a associação entre a ingestão de flavonoides e o Parkinson, sugerindo que a ingestão flavonoides pode reduzir o risco de Parkinson, principalmente em homens (Gao, Cassidy, Schwarzschild, Rimm, & Ascherio, 2012). Adicionalmente, estudos *in vitro* e em animais revelam a importância que os flavonoides do vinho têm na Parkinson, devido à sua capacidade antioxidante (Magalingam, Radhakrishnan, & Haleagrahara, 2015; Martín et al., 2011).

O tremor essencial é uma patologia neurológica, caracterizada pela existência de um tremor de ação (postural ou cinético), que afeta diferentes partes do corpo. Um estudo caso-controle foi realizado para observar a relação entre o tremor essencial e o consumo de vinho, com 83 pacientes com tremor essencial e 245 pacientes saudáveis. Este estudo conclui que para um consumo de um a três copos de vinho por dia o risco de tremor era menor. Sugerindo que esta associação entre o vinho e o tremor se deve a sua capacidade antioxidante (Nicoletti et al., 2011).

O vinho tinto tem demonstrado propriedades neuroprotetoras e imunomoduladoras, podendo exercer um efeito benéfico na evolução da esclerose múltipla. Um estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a associação entre o consumo de vinho tinto e a esclerose múltipla. Foram seguidas 923 pessoas, que preencheram um questionário em relação ao seu consumo de vinho, por número de bebidas por semana. O questionário foi preenchido num único momento, após um ano de seguimento. O indicador primário foi a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) no momento do questionário, escala esquematicamente representada na Figura 7. Os indicadores secundários foram *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS) e o número de surtos no ano anterior ao questionário (Buzzard, Broadley, & Butzkueven, 2012; Diaz-Cruz et al., 2017). Os resultados demonstraram que comparativamente aos pacientes abstêmicos, os pacientes que ingeriam mais de 3 bebidas por semana, tinham uma progressão

menor na EDSS e no MSSS. Assim sendo, de acordo com os autores deste estudo, o vinho tinto foi associado a um menor nível de incapacidade neurológica, em pacientes com Esclerose Múltipla (Diaz-Cruz et al., 2017).

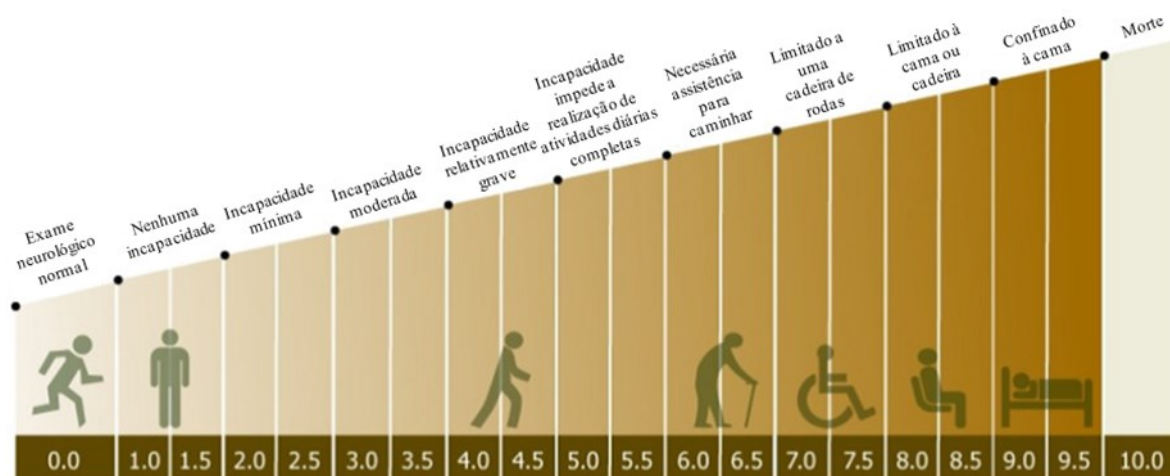


Figura 7 - Expanded Disability Status Scale

Adaptado: Buzzard et al. (2012)

4. Depressão

Segundo a OMS, a depressão é um transtorno mental comum, existem mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades com depressão no mundo inteiro (OMS, 2018c). A depressão unipolar tem sido relacionada com o consumo de álcool. Um estudo de coorte foi realizado com o objetivo de avaliar prospectivamente a associação entre o consumo de álcool e a incidência de depressão. Foram seguidas 550 pessoas durante 7 anos, sem qualquer problema relacionado com o álcool. O seguimento foi feito através de um questionário de frequência alimentar feito anualmente para avaliar a ingestão de álcool. Os participantes deste estudo foram classificados como casos incidentes de depressão, quando relataram um novo diagnóstico e/ou iniciaram medicação antidepressiva. O consumo moderado de álcool, no estudo definido como 5 a 15 g/dia de álcool, principalmente vinho tinto (2 a 7 bebidas por semana), foi significativamente associado a uma menor incidência de depressão (Gea et al., 2013).

A avaliação da administração de resveratrol no efeito antidepressivo foi realizada num estudo em ratos. Neste estudo os ratos foram submetidos aos testes de natação forçada (FST)

e de suspensão pela cauda (TST) e consequentemente foram medidos os níveis séricos de corticosterona. Os níveis séricos de corticosterona reduziram significativamente após a administração de resveratrol, sugerindo os potenciais efeitos antidepressivos do resveratrol (Z. Wang et al., 2013).

5. Cancro

O cancro é a segunda principal causa de morte a nível global e, segundo a OMS, estima-se que seja responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018. Os cancros mais comuns são os do pulmão, mama, colorretal, próstata, pele e estômago, sendo os que têm um maior número de mortes são o do pulmão, colorretal, estômago, fígado e mama. Uma dieta pouco saudável, o alcoolismo, o tabagismo e a inatividade física estão entre os principais fatores de risco de cancro em todo o mundo (OMS, 2018b).

Diversas meta-análises e revisões sistemáticas, sugerem que o álcool está causalmente associado a vários tipos de cancro, assim como a sua mortalidade. Da mesma maneira o elevado consumo de vinho, tem demonstrado as mesmas consequências (Bagnardi et al., 2015; Ferrari et al., 2014; Nelson et al., 2013). Todavia, o consumo de vinho pode estar menos associado ao risco de determinados cancros em comparação a outras bebidas alcoólicas, devido as diferenças na composição química entre as diferentes bebidas alcoólicas, principalmente no que diz respeito aos compostos fenólicos (Artero et al., 2015). Vários estudos (*in vitro* e/ou *in vivo*) demonstraram o potencial anticancerígeno dos compostos fenólicos do vinho, em consequência da sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória, bem como a sua aptidão para inibir a proliferação de células cancerígenas e induzir a apoptose (Artero et al., 2015; Barron, Moore, Tsakiridis, Pickering, & Tsiani, 2014).

O cancro do pulmão, simultaneamente com o cancro da mama, é o cancro com o maior número de novos casos por ano (OMS, 2018b). Diferentes estudos de coorte, demonstraram que o consumo em excesso de bebidas alcoólicas mais que duplica o risco de cancro do pulmão, porém um consumo mais moderado foi associado a um menor risco de cancro (Chao, Li, Zhang, & White, 2011; Chao, Slezak, Caan, & Quinn, 2008).

Num estudo foram avaliados os efeitos do vinho na proliferação e sobrevivência das células humanas do cancro do pulmão de não pequenas células. A proliferação celular foi

avaliada pela incorporação de timidina e a sobrevivência das células através de ensaios clonogénicos. O vinho tinto inibiu a proliferação de células cancerígenas do pulmão e reduziu a sobrevivência clonogénica em baixas concentrações (Barron et al., 2014). Estas capacidades estão postuladas de alguma forma ao resveratrol, que segundo alguns estudos *in vitro* demonstram ter uma capacidade anticancerígena, em diversos cancros como o do pulmão, mama e o mieloma múltiplo entre outros (Costa et al., 2018; Han et al., 2015; Q. Li et al., 2018; L. Zhang et al., 2015).

O cancro colorretal é o terceiro cancro com maior número de casos no mundo, cerca de 1,8 milhões casos em 2018 (OMS, 2018b). A progressão de adenoma para carcinoma é significativamente moldada por fatores ambientais inerentes ao estilo de vida ocidental, como sedentarismo, consumo excessivo de álcool, tabagismo e dieta (Donovan, Selmin, Doetschman, & Romagnolo, 2017). Diversos estudos indicam que uma dieta adequada poderá reduzir significativamente a ocorrência de cancro do colorretal (Donovan et al., 2017; Tayyem et al., 2016).

Num estudo caso-controlo foram analisados 250 pacientes com cancro colorretal, através de questionários que avaliavam as suas características clínicas, adesão a dieta mediterrânica e o seu estilo de vida. Os investigadores concluíram que uma ingestão de 12 g por dia de álcool reduzia significativamente o risco de cancro colorretal (Kontou et al., 2012). Outros estudos sugerem que um consumo moderado de álcool, particularmente de vinho tinto, pode contribuir para uma diminuição na incidência de cancro colorretal (Klarich, Brasser, & Hong, 2015; Kontou et al., 2012).

As propriedades anticancerígenas do vinho, têm sido postuladas aos seus compostos fenólicos, como demonstram os resultados de diversos estudos em animais (Amor et al., 2018). A título de exemplo, num estudo onde foram integradas células do carcinoma colorretal C26 em ratos, o extrato de vinho tinto diminui a vascularização tumoral e a expressão de fatores pró-angiogénicos, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9) e cicloxigenase 2 (COX-2) (Figura 8). Neste estudo também foi observada a inibição da proliferação celular, através do aumento da expressão genes supressores tumorais como p16INK41, p53 e p73. O extrato de vinho tinto demonstrou ter capacidades para atuar no desenvolvimento do cancro colorretal através da

inibição da formação de lesões pré-neoplásicas no cólon de ratos, denominadas foco de cripta aberrante (ACF) (Walter et al., 2010).

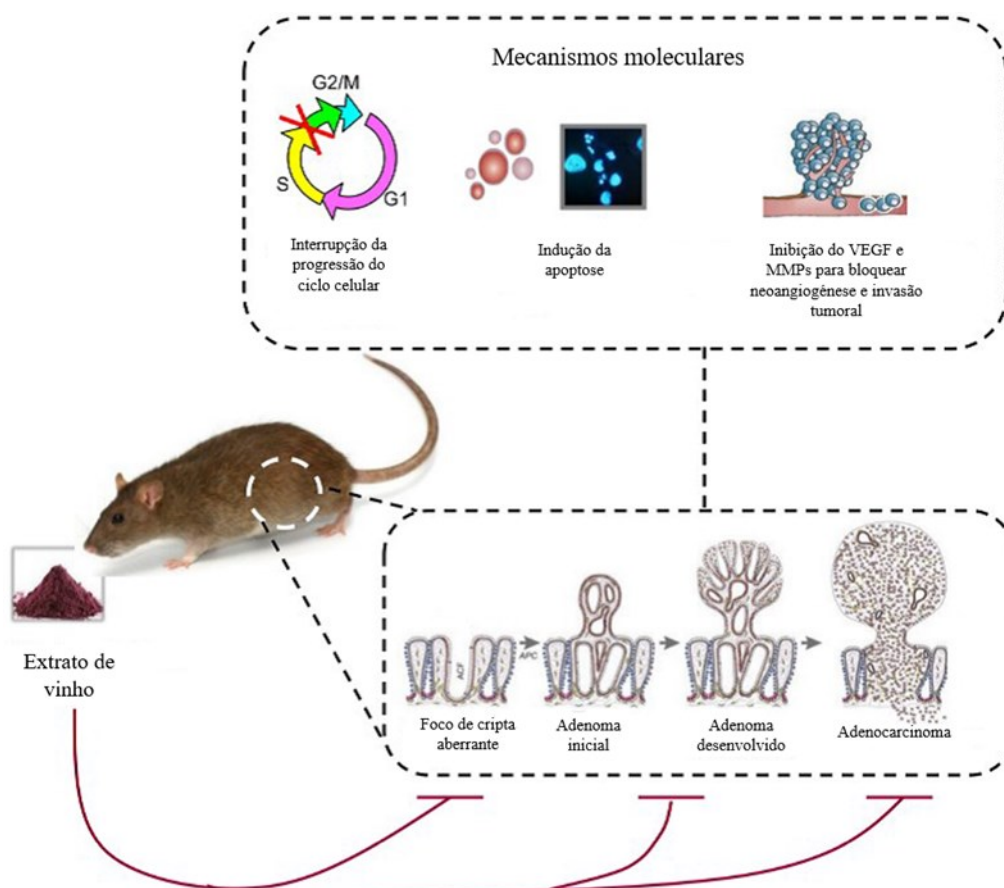


Figura 8 - Extrato de vinho e lesões pré-neoplásicas no cólon de ratos
Adaptado: Amor et al. (2018)

O cancro da próstata é o quarto cancro com maior número de casos no mundo, cerca de 1,28 milhões casos em 2018 (OMS, 2018b). Encontram-se estabelecidos vários fatores de risco para o cancro da próstata, tais como a história familiar, idade, etnia. Inclusive uma grande multiplicidade de fatores exógenos tem demonstrado relevância no desenvolvimento e progressão do cancro da próstata (Randazzo et al., 2016). De acordo com uma meta-análise feita em 17 estudos, analisando cerca de 611 mil pessoas, o consumo moderado de vinho tinto conferiu um efeito protetor no cancro da próstata, contrariamente ao vinho branco, explicada pela dissimilitude no teor em compostos fenólicos (Vartolomei et al., 2018).

Num estudo realizado em vinhos *Cabernet Sauvignon* e *Rombola*, os extratos dos vinhos inibiram a proliferação das células cancerígenas humanas da próstata (PC-3). O

tratamento das células PC-3 com os extratos de vinho selecionados aumentaram marginalmente a distribuição celular na fase S, ao mesmo tempo que induziam a autofagia (Tenta et al., 2017). A atividade dos extratos do vinho não é exclusiva aos cânceros do colorretal e cancro próstata. Outros estudos demonstraram a sua influência no stress oxidativo, ciclo celular e indução da apoptose, em outros tipos de cancro, como as leucemias e o cancro da mama (Matić et al., 2010; Sharif et al., 2010).

6. Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos vinhos e dos seus extratos tem sido apoiada por diversos estudos e revisões sistemáticas (Friedman, 2014; Signoretto et al., 2010). As propriedades antimicrobianas desta bebida alcoólica dependem da casta e do processo de vinificação, que conseqüentemente tem influência no teor em compostos fenólicos (Friedman, 2014).

Existem diversos estudos que demonstram a atividade antibacteriana do vinho, nomeadamente na sua capacidade para inibir o crescimento de bactérias responsáveis por inúmeras doenças nos humanos (Friedman, 2014). As intoxicações causadas por *Bacillus cereus* normalmente originam diarreia e vômitos. Um estudo realizado sobre a inativação do *Bacillus cereus* induzida pelo vinho mostrou que as suas culturas inativas partiram para níveis indetetáveis em menos de 10 segundos. A adição do vinho a um modelo do intestino, resultou numa redução significativa nas células vegetativas. Sugerindo que o consumo de vinho a refeição ou até mesmo uma marinada antes da confeção da refeição, diminui a toxicidade desta bactéria (Vaz, Hogg, & Couto, 2012).

A *Campylobacter jejuni* é uma bactéria responsável pela campilobacteriose. Um estudo cinético com adição de vinho demonstrou a inativação desta bactéria em 30 segundos após essa adição. Adicionalmente, num modelo do estômago com fluido gástrico sintético e uma matriz alimentar, também foi mostrado o efeito anti-*Campylobacter*. Propondo que uma ingestão de vinho a refeição pode igualmente reduzir a incidência desta infeção gastrointestinal (Carneiro, Couto, Mena, Queiroz, & Hogg, 2008).

Em outro estudo feito igualmente num modelo estomacal com fluido gástrico sintético e uma matriz alimentar, avaliou o efeito bactericida do vinho tinto na bactéria

Listeria monocytogenes. Os autores constataram uma redução do número de células bacterianas. O efeito bactericida foi identicamente testado no vinho tinto e no branco, sendo que o vinho tinto obteve resultados mais significativos sugerindo que este efeito bactericida pode estar relacionado com a composição e o teor de polifenóis (Fernandes, Gomes, Couto, & Hogg, 2007).

As marinadas com vinho tinto têm sido relacionadas com a diminuição de efeitos adversos causados por agentes patogénicos em produtos de origem alimentar. Em dois estudos foram armazenados bifes sem marinada e bifes marinados. Nos bifes marinados, após o período de armazenamento foram observados menores níveis de *Salmonella enterica* e *Listeria monocytogenes* em comparação com os bifes sem marinada (Nisiotou, Chorianopoulos, Gounadaki, Panagou, & Nychas, 2013; Rhoades, Kargiotou, Katsanidis, & Koutsoumanis, 2013).

Um estudo feito em 10 voluntários saudáveis durante 4 semanas, analisou o efeito do consumo moderado de vinho na microbiota intestinal. O estudo evidenciou um crescimento de bactérias fundamentais para a flora intestinal, contrariamente verificou-se a inibição de bactérias não benéficas a flora intestinal, confirmando a hipótese de o vinho tinto estimular o crescimento das bifidobactérias (Queipo-Ortuño et al., 2012).

Os extratos de sementes de uvas segundo diversos estudos em animais e *in vitro*, apresentam eficácia na inibição/destruição de vários microrganismos patogénicos, tais como *Brochothrix thermofacta*, *Cronobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio vulnificus* e *Vibrio cholerae*. Adicionalmente, os extratos de sementes de uvas dispõem de atividade antiviral e antifúngica (Friedman, 2014).

A cavidade oral abriga um ecossistema complexo composto por centenas de espécies microbianas diferentes, a grande maioria das quais são bactérias. Um estudo recente utilizou um biofilme de bactérias da cavidade oral, que incluíam a *Streptococcus oralis*, *Actinomyces naeslundii*, *Veillonella parvula*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* para investigar o efeito antimicrobiano do vinho tinto. O vinho foi aplicado nos biofilmes, mergulhando os discos durante 1 e 5 minutos nas soluções de vinho tinto. Os biofilmes resultantes foram analisados, e os resultados obtidos mostraram que o vinho tinto promoveu uma redução na viabilidade das bactérias totais do

biofilme, com reduções estatisticamente significativas no número de *Porphyromonas gingivalis* viáveis após 1 minuto de exposição ($p=0,008$) e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* viáveis após 5 minutos ($p=0,011$) (Sánchez et al., 2019). Num estudo análogo, o vinho tinto estabeleceu um efeito antimicrobiano contra a *Streptococcus oralis* e *Fusobacterium nucleatum*. Encorajando mais investigações sobre seu potencial na prevenção e tratamento de doenças periodontais (Muñoz-González, Thurnheer, Bartolomé, & Moreno-Arribas, 2014).

7. Atividade antioxidante

As propriedades antioxidantes de um alimento de origem vegetal, resultam das interações redox e sinérgicas entre os diferentes compostos que o constituem, tais como os carotenoides, polifenóis e as vitaminas C e E. Com o intuito de avaliar a atividade antioxidante de um alimento são feitos ensaios de maneira a analisar os mecanismos relativos ao resgate de espécies reativas de oxigénio (ROS) ou de espécies reativas de azoto (RNS) (Cavallini, Straniero, Donati, & Bergamini, 2016).

O stress oxidativo em sistemas biológicos, resulta de um desequilíbrio, que ocorre quando existe a sobreprodução de ROS e de RNS, e simultaneamente uma disfunção nos sistemas antioxidantes. As ROS são, fundamentalmente, os radicais hidroxilo, peróxido e o anião superóxido e o não radical peróxido de hidrogénio. Em relação as RNS englobam o radical óxido nítrico e o não radical peroxinitrito. As espécies reativas (ROS e RNS) podem ser formadas por consequência de fatores endógenos ou até mesmo por fatores ambientais (Cavallini et al., 2016).

Os radicais livres apresentam um eletrão não emparelhado, o que leva a que sejam altamente reativos. De forma a conseguirem estabilidade, atacam macromoléculas biológicas, tais como as proteínas, os lípidos e o ácido desoxirribonucleico nas células, que consequentemente irá provocar a degradação das proteínas, danos no ácido desoxirribonucleico e peroxidação lipídica (Cavallini et al., 2016).

A desmoderada peroxidação lipídica das lipoproteínas de baixa densidade e as modificações no metabolismo dos ácidos gordos, contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Os danos sucessivos causados pelo stress oxidativo, participam no

potencial aparecimento de diferentes patologias, como por exemplo o cancro, diabetes, aterosclerose e doenças cardiovasculares, inflamatórias e neurodegenerativas, além disso contribuem para um envelhecimento precoce (Cavallini et al., 2016; Riebel et al., 2015).

O organismo possui mecanismos de defesa que o protege contra danos oxidativos. Ainda assim, se os danos provocados por radicais forem substanciais, é necessário o uso de antioxidantes exógenos suplementares oferecidos pela dieta, reforçando o combate aos radicais, de forma a diminuir os danos causados pelos mesmos (Cavallini et al., 2016).

O vinho tinto contém um grande número de antioxidantes, nomeadamente os compostos fenólicos, que lhe conferem o seu potencial redox. Estes compostos, principalmente os flavonoides, podem mediar os efeitos antioxidantes através de vários mecanismos, tais como a supressão da formação de ROS, seja pela inibição das enzimas oxidativas, seja pela quelação de oligoelementos pró-oxidantes. O resgate de ROS, pode ser feito por cedência de eletrões e átomos de hidrogénio. A ação antioxidante dos flavonoides resulta também da indução de enzimas antioxidantes ou por indução das enzimas de fase II da biotransformação, como a glutathione transferase, promovendo a excreção de espécies oxidativas (Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019).

A capacidade antioxidante do vinho está intrinsecamente relacionada com os compostos fenólicos. O teor de polifenóis depende da casta utilizada no vinho, do solo, clima, processo de vinificação e envelhecimento (Stockham et al., 2013). Um estudo *in vitro* com três diferentes polifenóis do vinho tinto (ácido cafeico, quercetina e resveratrol), avaliou os compostos de forma isolada e misturados quanto a sua capacidade antioxidante através dos ensaios FRAP (poder antioxidante de redução do ferro, do inglês *Fer Reduction Antioxidant Power*), o resgate do radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil), o resgate do radical ABTS (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato)) e redução do ião Fe^{2+} . Os resultados deste estudo sugerem que a qualidade antioxidante dos polifenóis individuais difere acentuadamente quando testados separadamente e em misturas, presumivelmente porque as interações entre os compostos podem causar efeitos aditivos, antagónicos e sinérgicos (Kurin, Mućaji, & Nagy, 2012). Adicionalmente, um estudo feito em vinhos tintos de diferentes castas, concluiu que a capacidade antioxidante está linearmente relacionada com a idade dos vinhos (Jäntschi, Sestraş, & Bolboacă, 2013).

Um estudo canadiano revelou, através dos métodos DPPH e ABTS, que a administração de extratos de vinho tinto em 12 pessoas saudáveis induziu um aumento acentuado da atividade antioxidante de eliminação de radicais salivares em 30 minutos. Os resultados desta investigação sugerem que a ingestão destes extratos de vinho aumenta a capacidade antioxidante, particularmente a salivar (Varoni et al., 2013).

O consumo agudo e crónico de vinho tinto foi avaliado num ensaio clínico randomizado, quanto a capacidade antioxidante através do método TEAC (Capacidade antioxidante de Trolox). O ensaio foi realizado em 19 homens obesos, onde os voluntários ingeriam diariamente 450 ml de vinho tinto ao jantar, durante 4 semanas. O estudo foi monitorizado através de colheitas de sangue realizadas 1 hora antes do jantar e após o jantar, depois do decorrer das 4 semanas. Os investigadores concluíram que o consumo crónico de vinho tinto não mostrou resultados significativos em relação a capacidade antioxidante, contudo o consumo agudo induziu um aumento na capacidade antioxidante (Schrieks et al., 2013).

8. Atividade anti-inflamatória

O processo inflamatório consiste numa tentativa de o organismo recompor a sua homeostasia, extraíndo o que desencadeia a reação lesiva e promovendo o processo que conduz à sua reparação. O processo inflamatório origina a ativação de mediadores compreendidos na resposta inflamatória (Sprague & Khalil, 2009; Sung, Prasad, Gupta, Patchva, & Aggarwal, 2012).

A inflamação pode ser classificada em aguda e crónica. A inflamação aguda consiste numa resposta imediata do organismo as agressões a que foi sujeito, é caracterizada pela vasodilatação e consequentemente pelo o aumento do fluxo sanguíneo e acumulação de neutrófilos. A inflamação crónica pode surgir quando a inflamação aguda não é totalmente resolvida, podendo promover o desenvolvimento de diversas patologias (Sprague & Khalil, 2009; Sung et al., 2012).

Uma resposta inflamatória autorregulada é fundamental para a integridade dos organismos vivos, no combate contra possíveis agressões de origem química, biológica e física. Ainda que a inflamação seja essencial para um correto funcionamento do organismo,

a inflamação pode ser danosa para células e tecidos, de modo a contribuir para a progressão de diversas patologias (Sprague & Khalil, 2009; Sung et al., 2012).

Atualmente, temos conhecimento que diferentes fatores de transcrição tais como, o NF- κ B, o ativador de proteína 1 (AP-1), o fator induzido por hipoxia (HIF-1) e o sinal transdutor e ativador de transcrição 3 (STAT-3) têm desempenhado um papel indispensável na patogénese de doenças como a diabetes, o cancro, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas. Tendo em conta o impacto prejudicial da inflamação na saúde, a pesquisa e desenvolvimento de substâncias anti-inflamatórias é extremamente importante (Sung et al., 2012).

Os efeitos do vinho tinto na expressão dos biomarcadores inflamatórios, tem sido abordado por diversos estudos (Peluso, Raguzzini, & Serafini, 2013). Este efeito foi estudado num ensaio clínico randomizado com três períodos de intervenção, com a duração de 4 semanas cada intervenção, realizado em 67 indivíduos. Todos os voluntários a cada 4 semanas ingeriam vinho tinto (272 ml, equivalente a 30g de álcool por dia) ou vinho tinto sem álcool (272 ml) com a mesma quantidade de polifenóis e gin (30 g de álcool por dia). Os resultados demonstraram que a ingestão de vinho tinto com álcool e de gin aumentou a interleucina-10 (IL-10) e diminuiu as concentrações de quimiocinas (Chiva-Blanch et al., 2012). As interleucinas são citocinas envolvidas na mediação de sinais entre leucócitos, já as quimiocinas são importantes no recrutamento de leucócitos para o local inflamado (Sprague & Khalil, 2009). Os polifenóis presentes no vinho tinto com e sem álcool diminuíram as concentrações séricas da molécula 1 de adesão intracelular (ICAM-1), da seletina E, da interleucina-6 (IL-6) e inibiram o antígeno associado à função de linfócitos 1 (LFA-1), o antígeno de macrófagos (MAC-1) e o recetor de quimiocina C-C tipo 2 (CCR2). Tanto o álcool como os polifenóis do vinho tinto diminuíram as concentrações séricas do antígeno CD40 (CD40a) e ligando do CD40 (CD40L), interleucina-16 (IL-16), MCP-1, VCAM-1. Estes resultados mostram que o conteúdo fenólico do vinho tinto pode modular as moléculas de adesão de leucócitos e que o etanol e os polifenóis do vinho tinto podem modular mediadores inflamatórios solúveis, sugerindo que tanto a fração alcoólica como a não alcoólica contribuem para os efeitos anti-inflamatórios do vinho tinto (Chiva-Blanch et al., 2012).

Os flavonoides apresentam ação anti-inflamatória, potencialmente mediada pela inibição da atividade e produção de várias substâncias e enzimas pró inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOS). Adicionalmente os flavonoides podem desempenhar um papel na inflamação particularmente pela inibição a ativação do NF- κ B (Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2019).

Num estudo observacional foi realizado uma análise transversal de 2375 participantes da *Framingham Heart Study Offspring Cohort*. A ingestão de flavonoides totais e as suas subclasses (flavonóis, flavonas, flavanóis, flavanonas e antocianinas) foi calculada a partir de questionários de frequência alimentar (vinho e outros tipos de alimentos com esta composição). Os biomarcadores inflamatórios foram individualmente classificados, padronizados e somados para obter uma pontuação geral de score de Inflamação. Os resultados obtidos sugeriram que um efeito anti-inflamatório é associado a maiores consumos de antocianinas e flavonóis (Cassidy et al., 2015).

Num ensaio clínico randomizado duplo cego e controlado por placebo, com uma amostra de 50 pacientes com colite ulcerosa foi observado o efeito anti-inflamatório com suplementação diária de 500 mg de resveratrol, ao longo de 6 semanas. O grupo suplementado com resveratrol demonstrou a diminuição significativa do TNF- α , da PCR de alta sensibilidade e da ativação do NF- κ B (Samsami-kor, Daryani, Asl, & Hekmatdoost, 2015).

Os efeitos sobre o estado inflamatório de um suplemento de uva rico em resveratrol, foram analisados num ensaio clínico randomizado triplamente cego controlado por placebo, com três braços, em 75 pacientes com doença arterial coronária estável. Os participantes ingeriram diariamente, 350 mg de placebo ou um extrato de uva com 8 mg de resveratrol ou um extrato de uva sem resveratrol durante 6 meses e uma dose dupla nos 6 meses seguintes. O grupo suplementado com extrato de uva com 8 mg de resveratrol, diminuiu significativamente a PCR de alta sensibilidade (-26%, $p=0.03$), TNF- α (-19,8%, $p=0.01$) e aumentou IL-10 (19.8%, $p=0.00$). Estes resultados incentivam a suplementação de resveratrol na prevenção primária de doenças cardiovasculares, devido ao seu potencial anti-inflamatório (Tomé-Carneiro et al., 2013).

Capítulo 3 – Discussão e Conclusões

1. Discussão

A investigação de potenciais efeitos benéficos da ingestão moderada de vinho tinto na saúde humana tem interessado a comunidade científica, principalmente nos últimos anos. O estudo de efeitos de fitoquímicos presentes no vinho, sobretudo de resveratrol, também tem mobilizado muitos cientistas.

A nível cardiovascular, foram analisados diversos tipos de estudos com menor e maior evidência. O efeito de uma ingestão moderada de vinho tinto foi demonstrado em diferentes ensaios clínicos. Os efeitos benéficos a nível cardiovascular foram postulados para um consumo moderado que oscila entre os 100 ml e os 250 ml/dia de vinho tinto. Estes benefícios reportados resultam do decréscimo da oxidação das LDL e colesterol total, aumento das Apo A-1 e HDL, da diminuição dos triglicéridos e do aumento da capacidade antioxidante (Apostolidou et al., 2015; Chiu et al., 2016; Di Renzo et al., 2014; Droste et al., 2013; Gepner et al., 2015). Ainda assim, na maioria dos estudos, o tamanho da amostra era reduzido e os ensaios eram de pouca duração. Um ensaio clínico realizado em 244 pessoas constituiu a exceção. Neste estudo foi avaliado o efeito benéfico a nível cardiovascular do consumo diário de 150 ml de vinho tinto, durante 2 anos (Gepner et al., 2015).

Alguns constituintes do vinho têm sido investigados quanto a potenciais efeitos fisiológicos benéficos para a saúde cardiovascular. A suplementação com 320 mg de antocianinas diariamente obteve resultados positivos em dois estudos semelhantes, principalmente na diminuição das LDL e HDL em humanos (D. Li et al., 2015; Zhu et al., 2014). Estudos de coorte mostraram que o aumento da ingestão de antocianinas está ligado a uma diminuição no risco de doenças cardiovasculares (Cassidy et al., 2013, 2016; Goetz et al., 2016; McCullough et al., 2012). A suplementação diária com quercetina 160 mg em doentes hipertensos, diminuiu a pressão arterial sistólica. Na suplementação com resveratrol, através de ensaios clínicos e de um estudo prospetivo em humanos, observou-se uma diminuição das LDL, colesterol total, pressão arterial sistólica e PCR, um aumento do PAI-1 e da dilatação mediada por fluxo e ainda a melhoria no perfil glicémico (Bhatt et al., 2012; Fodor et al., 2018; Fujitaka et al., 2011; Militaru et al., 2013; Movahed et al., 2013; Tomé-

Carneiro et al., 2013). No entanto, nestes estudos o potencial benefício destes constituintes foi observado para doses elevadas, só possíveis com uma ingestão excessiva de vinho tinto. A alternativa seria o desenvolvimento de suplementos alimentares à base desses compostos.

São vários os estudos epidemiológicos que mostram a menor incidência de diabetes associada a um consumo moderado de vinho. Sendo o consumo moderado geralmente definido nestes estudos como duas bebidas por dia para o homem e uma para a mulher (Blomster et al., 2014; Cullmann et al., 2012; Fagherazzi et al., 2014; Huang et al., 2017; Marques-Vidal et al., 2015; Rasouli et al., 2013). Um ensaio clínico em pacientes diabéticos, sugeriu que uma ingestão de 150 ml por dia de vinho tinto, beneficia a glicemia em jejum e a hemoglobina glicada (Chiva-Blanch et al., 2013). Mesmo assim, a evidência obtida é insuficiente pelo que será necessário a realização de mais ensaios clínicos bem delineados para se obterem mais dados científicos relativos aos benefícios da ingestão de vinho na diabetes. A suplementação com 500 mg resveratrol promoveu a diminuição da albuminúria (Sattarinezhad et al., 2019). Em relação a este estudo, o resveratrol mostrou potencial na nefropatia diabética administrado juntamente com o Losartan, pelo que será importante a realização de estudos em que este fitoquímico seja avaliado de forma isolada.

Nas doenças neurológicas o consumo moderado de vinho tinto mostrou diminuir o risco do comprometimento cognitivo (Diaz-Cruz et al., 2017; Esteban-Fernández et al., 2016; Nooyens et al., 2014). Em relação ao efeito dos constituintes do vinho tinto, na Alzheimer e Parkinson, a maioria dos estudos analisados recorreram ao uso de animais e de experiências *in vitro* (Esteban-Fernández et al., 2017; Magalingam et al., 2015; Martín et al., 2011; Porquet et al., 2013; Testa et al., 2014). As evidências obtidas são fracas, assim sendo é inevitável que se proceda a realização de mais estudos em humanos, para conseguir sustentar os possíveis benefícios que a ingestão de vinho tinto e os seus constituintes possam vir a ter nestas doenças.

A incidência de depressão associada a um consumo moderado de vinho tinto, foi avaliada num estudo de coorte. Este estudo de coorte definiu o consumo moderado, como 5 a 15 g/dia de álcool, equivalente a 2 a 7 bebidas por semana de vinho tinto, e demonstrou que este tipo de consumo está inversamente associado a incidência de depressão (Gea et al., 2013). O efeito da ingestão de resveratrol foi avaliado nesta patologia em modelos animais. Os resultados obtidos demonstraram potenciais efeitos antidepressivos em ratos (Z. Wang et

al., 2013). A não comprovação destes efeitos no ser humano, com exceção de um estudo de coorte, faz com que os resultados não sejam plausíveis para se poder chegar à conclusão que o consumo moderado de vinho tinto tem efetivamente benefícios nesta patologia.

Foi atribuído a um consumo moderado de vinho um menor risco de desenvolver diversos tipos de cancro, tais como o cancro do pulmão, colorretal e próstata (Chao et al., 2008; Klarich et al., 2015; Vartolomei et al., 2018). O potencial anticancerígeno dos polifenóis foi demonstrado por vários estudos *in vitro* e estudos em animais, em consequência da sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória, bem como a sua aptidão para inibir a proliferação de células cancerígenas e induzir a apoptose (Barron et al., 2014; Costa et al., 2018; Han et al., 2015; Q. Li et al., 2018; Matić et al., 2010; Sharif et al., 2010; Tenta et al., 2017; Walter et al., 2010; L. Zhang et al., 2015). Consequentemente, estas evidências não são suficientes para retirar conclusões sucintas, sendo necessário a realização de mais estudos de intervenção no ser humano.

A atividade antimicrobiana do vinho tinto foi demonstrada em estudos *in vitro* feitos em modelos e em biofilmes da cavidade oral (Carneiro et al., 2008; Fernandes et al., 2007; Muñoz-González et al., 2014; Vaz et al., 2012). Em dois estudos, verificou se a diminuição da concentração de bactérias não benéficas ao ser humano em bifes marinados com vinho tinto (Nisiotou et al., 2013; Rhoades et al., 2013). Um estudo feito em 10 voluntários saudáveis durante 4 semanas, observou a inibição de bactérias não benéficas à flora intestinal (Queipo-Ortuño et al., 2012). De acordo com estes estudos o vinho demonstrou ter um efeito antimicrobiano. Contudo, a adição de mais estudos com intervenção no ser humano é fundamental para se retirarem mais conclusões, visto que o ensaio recolhido em humanos tem um tamanho de amostra muito reduzido.

A capacidade antioxidante do vinho tinto, foi avaliada através do consumo diário de 450 ml de vinho tinto durante 4 semanas, mostrando resultados benéficos no consumo agudo (Schrieks et al., 2013). A ingestão de extratos de vinho tinto, também demonstrou aumentar a capacidade antioxidante (Varoni et al., 2013). Foram verificadas as propriedades antioxidantes do vinho e dos seus extratos, ainda assim seria útil recolher mais estudos com maior tamanho de amostra e que retratem uma ingestão mais prolongada.

A atividade anti-inflamatória do vinho tinto, foi revelada num ensaio clínico com a ingestão diária de 272 ml de vinho tinto (Chiva-Blanch et al., 2012). A suplementação com

resveratrol, em diferentes quantidades mostrou efeitos benéficos na expressão dos biomarcadores inflamatórios (Samsami-kor et al., 2015; Tomé-Carneiro et al., 2013). Estes estudos sugerem que o vinho tinto e o resveratrol podem ter atividade anti-inflamatória no organismo. No entanto, tais evidências científicas são claramente insuficientes. Seria importante realizarem-se mais estudos em humanos capazes de corroborar os efeitos obtidos nestes trabalhos, estabelecendo igualmente a dosagem apropriada para obter estes efeitos.

2. Conclusões

O vinho faz parte da alimentação da população mundial, principalmente da Europa Mediterrânea, desempenhando um papel fulcral na sua economia. A procura por alimentos funcionais tem vindo a aumentar, devido aos benefícios que os mesmos possam ter no bem-estar e saúde das pessoas. Nesta conjuntura, têm sido realizados diversos estudos em relação aos benefícios do vinho na saúde humana, em particular no vinho tinto.

A qualidade do vinho está intrinsecamente confinada às características da sua matéria-prima a uva. No momento da colheita, as uvas devem apresentar características de qualidade adequadas e um grau de maturação ótimo, para que a ingestão de vinho seja mais prazerosa. O vinho tinto é geralmente diferenciado, uma vez que com o decorrer do processo de maceração perdura o contacto entre as partes sólidas e o mosto, o que juntamente com o esmagamento e prensagem aumenta o teor de compostos fenólicos em relação a outras bebidas. A diversidade e qualidade do vinho é influenciada pela casta, solo, condições climáticas, localização e pelas práticas de vinificação.

Os principais constituintes do vinho responsáveis pelas suas características ímpares, são a água, os ácidos orgânicos, os álcoois, os compostos voláteis, os hidratos de carbono, as matérias minerais, as substâncias azotadas, o dióxido de enxofre e os compostos fenólicos. A água, composto maioritário do vinho, é fundamental nas mudanças qualitativas da composição química que sucedem na fermentação do vinho, assim como no seu envelhecimento. A concentração de ácidos orgânicos contribui para a acidez e sabor, assim como para identificação de uma contaminação bacteriana. Os álcoois são originados na fermentação, particularmente o etanol, que é o constituinte para além da água em maior concentração no vinho. O etanol é fulcral na dissolução dos compostos fenólicos e aromáticos. O teor em compostos voláteis tem forte influência no aroma do vinho. Os hidratos de carbono são fundamentais no processo de vinificação. As matérias minerais exercem um papel fisiológico importante em concentrações equilibradas. As substâncias azotadas, são importantes na fermentação e o dióxido de enxofre promove uma melhor conservação do vinho e aperfeiçoa as suas qualidades gustativas e olfativas. Os compostos fenólicos são apontados como principais responsáveis pelos efeitos benéficos do vinho, de modo complementar, contribuem para as características sensoriais do próprio.

O consumo moderado de vinho tinto está associado a uma menor incidência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, depressão e cancro. Adicionalmente, foi inversamente associado a progressão de doenças neurológicas como a Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla e tremor essencial.

A atividade cardioprotetora do vinho tinto está associada à melhoria no perfil lipídico (aumento das HDL e decréscimo da oxidação das LDL), ao efeito anti-inflamatório (redução dos níveis plasmáticos da PCR e menor interação dos leucócitos com moléculas de adesão celular), à promoção da função endotelial (através da libertação de óxido nítrico), a efeitos anticoagulantes (através da inibição da agregação plaquetária e aumento da fibrinólise) e ao aumento da captação da glicose mediada pela insulina. Segundo diversos ensaios clínicos, o efeito cardioprotetor do vinho tinto resulta do decréscimo da oxidação das LDL e do colesterol total, do aumento das Apo A-1 e aumento das HDL, e da diminuição dos triglicéridos e aumento da capacidade antioxidante.

Foram também analisados estudos que demonstraram a atividade cardioprotetora da suplementação da dieta com compostos fenólicos presentes no vinho tinto, concretamente antocianinas, quercetina, catequinas e resveratrol. As antocianinas reduziram significativamente as LDL, tal como as catequinas, e adicionalmente aumentaram as HDL. A suplementação com quercetina diminuiu a pressão arterial sistólica. Relativamente à suplementação com resveratrol foram encontrados diversos estudos, onde se observou a diminuição das LDL, colesterol total, pressão arterial sistólica e PCR, aumento do PAI-1 e da dilatação mediada por fluxo e ainda a melhoria no perfil glicémico.

A ingestão moderada de vinho tinto parece ser benéfica em relação à diabetes, especialmente na resistência à insulina, glicémia em jejum e hemoglobina glicada. O efeito benéfico do consumo de vinho na diabetes parece estar relacionado com a capacidade dos polifenóis em reduzir o stress oxidativo. Vários estudos têm demonstrado que a suplementação oral de resveratrol melhora o controlo glicémico e reduz a albuminúria que por sua vez é um indicador evidente na nefropatia diabética.

A quercetina demonstrou num estudo *in vitro* que possui atividade anti-inflamatória, tendo relevância na neuroinflamação, condição relevante na Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. O efeito antidepressivo, foi avaliado num estudo com animais com a administração de resveratrol, que resultou na diminuição dos níveis séricos de corticosterona.

Vários estudos (*in vitro* e/ou *in vivo*) demonstraram o potencial anticancerígeno dos compostos fenólicos do vinho, em consequência da sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória, bem como a sua aptidão para inibir a proliferação de células cancerígenas e induzir a apoptose.

A atividade antimicrobiana do vinho tinto foi demonstrada em estudos *in vitro* em modelos. O vinho tinto foi eficaz na inibição de *Bacillus cereus*, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes* e de bactérias da cavidade oral. Foi mostrado também o potencial antimicrobiano das marinadas com vinho tinto. Um estudo realizado em humanos demonstrou um crescimento de bactérias fundamentais para a flora intestinal, ao mesmo tempo que se verificou a inibição de bactérias não benéficas a flora intestinal, confirmando a hipótese de o vinho tinto estimular o crescimento das bifidobactérias. A propósito dos extratos de sementes de uvas segundo diversos estudos em animais e *in-vitro*, estes apresentam eficácia na inibição/destruição de vários microrganismos patogénicos.

A atividade antioxidante do vinho e de extratos do vinho foi manifestada em estudos em humanos, assim como em estudos *in vitro*. Foi sugerido que a qualidade antioxidante dos polifenóis individuais diferem acentuadamente quando testados separadamente e em misturas.

As frações alcoólica e não alcoólica do vinho tinto apresentam atividade anti-inflamatória. A observação desses efeitos do vinho tinto traduziu-se na melhoria da expressão dos biomarcadores inflamatórios, tais como o aumento da IL-10 e a diminuição da ICAM-1, seletina E, IL-6, IL-16, MCP-1 e VCAM-1. A suplementação da dieta com resveratrol, diminuiu a PCR, TNF- α e aumentou a IL-10, assim como mostrou desempenhar um papel na inflamação particularmente pela inibição a ativação do NF- κ B.

As evidências analisadas nesta revisão do estado de arte sobre os benefícios do consumo moderado de vinho tinto na saúde não são suficientes para fundamentar os efeitos reportados. No entanto, existem evidências que sugerem que um consumo moderado de vinho tinto pode estar associado a uma menor incidência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, diabetes, depressão e cancro. Os resultados de outros estudos com evidências científicas mais fracas indicam que o vinho tinto pode apresentar atividade antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória.

Os dados científicos de estudos respeitantes a doenças neurológicas, cancro, depressão e diabetes foram obtidos maioritariamente em estudos observacionais, ou em ensaios em animais e ensaios *in vitro*. Os ensaios de intervenção em humanos realizados nesse âmbito são escassos e incompletos, sendo arriscado concluir que o vinho tinto possa fornecer benefícios plausíveis nestas patologias.

Importa ressaltar que os benefícios descritos só resultam de um consumo leve a moderado do vinho tinto, dados os riscos do consumo excessivo e crónico de vinho na saúde. Em todo o caso, os estudos de intervenção em humanos publicados apresentam limitações, como a duração curta e o tamanho reduzido da amostra.

A suplementação da dieta com compostos fenólicos do vinho, nomeadamente resveratrol, antocianinas, quercetina e catequinas tem evidenciado igualmente efeitos benéficos nas patologias descritas anteriormente. É certo que a suplementação com estes compostos presentes no vinho tinto, mostra ser uma estratégia promissora e alternativa à ingestão de vinho tinto, porém são necessários estudos mais aprofundados e evidências no que diz respeito a biodisponibilidade desses compostos e ao estabelecimento da dosagem apropriada para cada efeito.

Como forma de conclusão desta revisão do estado de arte, com o nível de conhecimento disponível, não é possível fazer a recomendação sucinta da ingestão de vinho tinto, uma vez que a divulgação de qualquer mensagem que possa incentivar as pessoas a consumirem este tipo de bebida na expectativa de obter benefícios na sua saúde pode ter mais prejuízos do que benefícios. Dada a importância deste tema seria importante desenvolver mais estudos de intervenção em humanos, com uma duração mais longa e com um número maior de participantes, de forma a entender melhor os mecanismos de ação envolvidos, a quantidade apropriada para cada efeito, os efeitos adversos e as interações medicamentos-álcool. Igualmente importante, seria a elaboração de estudos em que fossem intrinsecamente relacionados os efeitos benéficos do vinho com as castas usadas e com práticas de vinificação, de maneira a otimizar os benefícios associados a bebida.

Considerando as evidências científicas disponíveis, podemos afirmar que o vinho tinto pode estar presente numa dieta equilibrada associada a um estilo de vida saudável, desde que consumido com moderação (100 a 250 ml/dia), mas não é possível dizer que é um alimento que deve ser consumido pelas suas propriedades farmacológicas particulares.

Referências Bibliográficas

- Aleixandre-Tudo, J. L., Buica, A., Nieuwoudt, H., Aleixandre, J. L., & Du Toit, W. (2017). Spectrophotometric Analysis of Phenolic Compounds in Grapes and Wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(20), 4009–4026. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01724>
- Aleixandre, J. L., Aleixandre-Tudó, J. L., Bolaños-Pizzaro, M., & Aleixandre-Benavent, R. (2013). Mapping the scientific research on wine and health (2001-2011). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(49), 11871–11880. <https://doi.org/10.1021/jf404394e>
- Amor, S., Châlons, P., Aires, V., & Delmas, D. (2018). Polyphenol Extracts from Red Wine and Grapevine: Potential Effects on Cancers. *Diseases*, 6(4), 106. <https://doi.org/10.3390/diseases6040106>
- Apostolidou, C., Adamopoulos, K., Lymperaki, E., Iliadis, S., Papapreponis, P., & Kourtidou-Papadeli, C. (2015). Cardiovascular risk and benefits from antioxidant dietary intervention with red wine in asymptomatic hypercholesterolemics. *Clinical Nutrition ESPEN*, 10(6), e224–e233. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2015.08.001>
- Artero, A., Artero, A., Tarín, J. J., & Cano, A. (2015). The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*, 80(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.09.007>
- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., ... La Vecchia, C. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 112(3), 580–593. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
- Baiano, A., Scrocco, C., Sepielli, G., & Del Nobile, M. A. (2016). Wine Processing: A Critical Review of Physical, Chemical, and Sensory Implications of Innovative Vinification Procedures. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(14), 2391–2407. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.842886>
- Barron, C. C., Moore, J., Tsakiridis, T., Pickering, G., & Tsiani, E. (2014). Inhibition of human lung cancer cell proliferation and survival by wine. *Cancer Cell International*,

- 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-14-6>
- Bhatt, J. K., Thomas, S., & Nanjan, M. J. (2012). Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition Research*, 32(7), 537–541. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.06.003>
- Bijak, M., Sut, A., Kosiorek, A., Saluk-Bijak, J., & Golanski, J. (2019). Dual anticoagulant/antiplatelet activity of polyphenolic grape seeds extract. *Nutrients*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.3390/nu11010093>
- Blomster, J. I., Zoungas, S., Chalmers, J., Li, Q., Chow, C. K., Woodward, M., ... Hillis, G. S. (2014). The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 37(5), 1353–1359. <https://doi.org/10.2337/dc13-2727>
- Brasnyó, P., Molnár, G. A., Mohás, M., Markó, L., Laczy, B., Cseh, J., ... Wittmann, I. (2011). Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *British Journal of Nutrition*, 106(3), 383–389. <https://doi.org/10.1017/S0007114511000316>
- Brüll, V., Burak, C., Stoffel-Wagner, B., Wolfram, S., Nickenig, G., Müller, C., ... Egert, S. (2015). Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: A randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *British Journal of Nutrition*, 114(8), 1263–1277. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002950>
- Buzzard, K. A., Broadley, S. A., & Butzkueven, H. (2012). What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *International Journal of Molecular Sciences*, 13(10), 12665–12709. <https://doi.org/10.3390/ijms131012665>
- Cadot, Y., Miñana Castelló, M. T., & Chevalier, M. (2006). Flavan-3-ol compositional changes in grape berries (*Vitis vinifera* L. cv Cabernet Franc) before veraison, using two complementary analytical approaches, HPLC reversed phase and histochemistry. *Analytica Chimica Acta*, 563, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.01.063>
- Canoura, C., Kelly, M. T., & Ojeda, H. (2018). Effect of irrigation and timing and type of nitrogen application on the biochemical composition of *Vitis vinifera* L. cv. Chardonnay

- and Syrah grapeberries. *Food Chemistry*, 241, 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.114>
- Carneiro, A., Couto, J. A., Mena, C., Queiroz, J., & Hogg, T. (2008). Activity of wine against *Campylobacter jejuni*. *Food Control*, 19(8), 800–805. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2007.08.006>
- Cassidy, A., Bertoia, M., Chiuve, S., Flint, A., Forman, J., & Rimm, E. B. (2016). Habitual intake of anthocyanins and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(3), 587–594. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.133132>
- Cassidy, A., Mukamal, K. J., Liu, L., Franz, M., Eliassen, A. H., & Rimm, E. B. (2013). High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation*, 127(2), 188–196. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122408>
- Cassidy, A., Rogers, G., Peterson, J. J., Dwyer, J. T., Lin, H., & Jacques, P. F. (2015). Higher dietary anthocyanin and flavonol intakes are associated with anti-inflammatory effects in a population of US adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(1), 172–181. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.108555>
- Catarino, S., Curvelo-Garcia, A. S., & de Sousa, R. B. (2008). Revisão: Elementos contaminantes nos vinhos. *Ciencia e Tecnica Vitivinicola*, 23(1), 3–19. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/ctv/v23n1/v23n1a01.pdf>
- Catarino, S., Madeira, M., Monteiro, F., Caldeira, I., Bruno de Sousa, R., & Curvelo-Garcia, A. (2018). Mineral Composition through Soil-Wine System of Portuguese Vineyards and Its Potential for Wine Traceability. *Beverages*, 4(4), 85. <https://doi.org/10.3390/beverages4040085>
- Cavallini, G., Straniero, S., Donati, A., & Bergamini, E. (2016). Resveratrol requires red wine polyphenols for optimum antioxidant activity. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 20(5), 540–545. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0611-z>
- Chan, K. K. K., Chiu, K. C., & Chu, L. W. (2010). Association between alcohol consumption and cognitive impairment in Southern Chinese older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(12), 1272–1279. <https://doi.org/10.1002/gps.2470>

- Chang, K. J., Liz Thach, M. W., & Olsen, J. (2016). Wine and health perceptions: Exploring the impact of gender, age and ethnicity on consumer perceptions of wine and health. *Wine Economics and Policy*, 5(2), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.wep.2016.09.001>
- Chao, C., Li, Q., Zhang, F., & White, E. (2011). Alcohol consumption and risk of lung cancer in the VITamins and lifestyle study. *Nutrition and Cancer*, 63(6), 880–888. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.582222>
- Chao, C., Slezak, J. M., Caan, B. J., & Quinn, V. P. (2008). Alcoholic beverage intake and risk of lung cancer: The California men's health study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 17(10), 2692–2699. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0410>
- Chiu, H. F., Shen, Y. C., Huang, T. Y., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2016). Cardioprotective Efficacy of Red Wine Extract of Onion in Healthy Hypercholesterolemic Subjects. *Phytotherapy Research*, 30(3), 380–385. <https://doi.org/10.1002/ptr.5537>
- Chiva-Blanch, G., Urpi-Sarda, M., Llorach, R., Rotches-Ribalta, M., Guilleñ, M., Casas, R., ... Estruch, R. (2012). Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: A randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 326–334. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.022889>
- Chiva-Blanch, G., Urpi-Sarda, M., Ros, E., Valderas-Martinez, P., Casas, R., Arranz, S., ... Estruch, R. (2013). Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 32(2), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.022>
- Coelho, E., Teixeira, J. A., Domingues, L., Tavares, T., & Oliveira, J. M. (2019). Factors affecting extraction of adsorbed wine volatile compounds and wood extractives from used oak wood. *Food Chemistry*, 295, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.05.093>
- Comuzzo, P., & Battistutta, F. (2019). Acidification and pH Control in Red Wines. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 17–34). Madrid, Espanha: Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814399-5.00002-5>

- Costa, D. C. F., Campos, N. P. C., Santos, R. A., Guedes-da-Silva, F. H., Martins-Dinis, M. M. D. C., Zanthorlin, L., ... Silva, J. L. (2018). Resveratrol prevents p53 aggregation in vitro and in breast cancer cells. *Oncotarget*, 9(49), 29112–29122. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25631>
- Crowe, K. M., Francis, C., & Academy of Nutrition. (2013). Position of the academy of nutrition and dietetics: functional foods. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(8), 1096–1103. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.06.002>
- Cullmann, M., Hilding, A., & Östenson, C. G. (2012). Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabetic Medicine*, 29(4), 441–452. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03450.x>
- De-La-Fuente-Blanco, A., Sáenz-Navajas, M. P., & Ferreira, V. (2016). On the effects of higher alcohols on red wine aroma. *Food Chemistry*, 210, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.021>
- Di Renzo, L., Carraro, A., Valente, R., Iacopino, L., Colica, C., & De Lorenzo, A. (2014). Intake of red wine in different meals modulates oxidized LDL level, oxidative and inflammatory gene expression in healthy people: A randomized crossover trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/681318>
- Di Renzo, L., Cioccoloni, G., Salimei, P. S., Ceravolo, I., De Lorenzo, A., & Gratteri, S. (2018). Alcoholic beverage and meal choices for the prevention of noncommunicable diseases: A randomized nutrigenomic trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5461436>
- Diaz-Cruz, C., Chua, A. S., Malik, M. T., Kaplan, T., Glanz, B. I., Egorova, S., ... Chitnis, T. (2017). The effect of alcohol and red wine consumption on clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 17, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.011>
- Donovan, M. G., Selmin, O. I., Doetschman, T. C., & Romagnolo, D. F. (2017). Mediterranean Diet: Prevention of Colorectal Cancer. *Frontiers in Nutrition*, 4(59), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00059>
- Droste, D. W., Iliescu, C., Vaillant, M., Gantenbein, M., De Bremaeker, N., Lieunard, C., ... Chioti, A. (2013). A daily glass of red wine associated with lifestyle changes

- independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: Results from a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-147>
- Escribano-Bailón, M. T., Rivas-Gonzalo, J. C., & García-Estévez, I. (2019). Wine Color Evolution and Stability. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 195–205). Madrid, Espanha: Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814399-5.00013-x>
- Esteban-Fernández, A., Corona, G., Vauzour, D., & Spencer, J. (2016). Neuroprotective Effects Associated with Wine and Its Phenolic Constituents. In M. V. Moreno-Arribas & B. Bartolomé Suáldea (Eds.), *Wine Safety, Consumer Preference, and Human Health* (1st ed., pp. 279–292). London, UK: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-24514-0>
- Esteban-Fernández, A., Rendeiro, C., Spencer, J. P. E., del Coso, D. G., de Llano, M. D. G., Bartolomé, B., & Moreno-Arribas, M. V. (2017). Neuroprotective Effects of Selected Microbial-Derived Phenolic Metabolites and Aroma Compounds from Wine in Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells and Their Putative Mechanisms of Action. *Frontiers in Nutrition*, 4(3), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00003>
- Fagherazzi, G., Vilier, A., Lajous, M., Boutron-Ruault, M. C., Balkau, B., Clavel-Chapelon, F., & Bonnet, F. (2014). Wine consumption throughout life is inversely associated with type 2 diabetes risk, but only in overweight individuals: results from a large female French cohort study. *European Journal of Epidemiology*, 29(11), 831–839. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9955-7>
- Fernandes, J., Gomes, F., Couto, J. A., & Hogg, T. (2007). The antimicrobial effect of wine on *Listeria innocua* in a model stomach system. *Food Control*, 18(12), 1477–1483. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2006.11.003>
- Ferrari, P., Licaj, I., Muller, D. C., Andersen, P. K., Johansson, M., Boeing, H., ... Romieu, I. (2014). Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study. *BMJ Open*, 4(7). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005245>
- Fodor, K., Tit, D. M., Pasca, B., Bustea, C., Uivarosan, D., Endres, L., ... Bungau, S. (2018). Long-Term resveratrol supplementation as a secondary prophylaxis for stroke.

- Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.
<https://doi.org/10.1155/2018/4147320>
- Forde, C. G., Cox, A., Williams, E. R., & Boss, P. K. (2011). Associations between the sensory attributes and volatile composition of Cabernet Sauvignon wines and the volatile composition of the grapes used for their production. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(6), 2573–2583. <https://doi.org/10.1021/jf103584u>
- Fournand, D., Vicens, A., Sidhoum, L., Souquet, J. M., Moutounet, M., & Cheynier, V. (2006). Accumulation and extractability of grape skin tannins and anthocyanins at different advanced physiological stages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(19), 7331–7338. <https://doi.org/10.1021/jf061467h>
- Friedman, M. (2014). Antibacterial, antiviral, and antifungal properties of wines and winery byproducts in relation to their flavonoid content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(26), 6025–6042. <https://doi.org/10.1021/jf501266s>
- Fujitaka, K., Otani, H., Jo, F., Jo, H., Nomura, E., Iwasaki, M., ... Das, D. K. (2011). Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutrition Research*, 31(11), 842–847. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.09.028>
- Gao, X., Cassidy, A., Schwarzschild, M. A., Rimm, E. B., & Ascherio, A. (2012). Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 78(15), 1138–1145. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4>
- Garaguso, I., & Nardini, M. (2015). Polyphenols content, phenolics profile and antioxidant activity of organic red wines produced without sulfur dioxide/sulfites addition in comparison to conventional red wines. *Food Chemistry*, 179, 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.144>
- Garrido, J., & Borges, F. (2013). Wine and grape polyphenols - A chemical perspective. *Food Research International*, 54(2), 1844–1858. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.08.002>
- Gea, A., Beunza, J. J., Estruch, R., Sánchez-Villegas, A., Salas-Salvadó, J., Buil-Cosiales, P., ... Martínez-González, M. A. (2013). Alcohol intake, wine consumption and the development of depression: The PREDIMED study. *BMC Medicine*, 11(1).

<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-192>

- Gepner, Y., Golan, R., Harman-Boehm, I., Henkin, Y., Schwarzfuchs, D., Shelef, I., ... Shai, I. (2015). Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 163(8), 569–579. <https://doi.org/10.7326/M14-1650>
- Giacosa, S., Río Segade, S., Cagnasso, E., Caudana, A., Rolle, L., & Gerbi, V. (2019). SO₂ in Wines. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 309–321). Madrid, Espanha: Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814399-5.00021-9>
- Gil-Sánchez, I., Suáldea, B. B., & Moreno-Arribas, V. (2019). Malolactic Fermentation. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 85–98). Madrid, Espanha: Elsevier Inc. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814399-5.00006-2> 85
- Giménez-Gómez, P., Gutiérrez-Capitán, M., Puig-Pujol, A., Capdevila, F., Muñoz, S., Tobeña, A., ... Jiménez-Jorquera, C. (2017). Analysis of free and total sulfur dioxide in wine by using a gas-diffusion analytical system with pH detection. *Food Chemistry*, 228, 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.026>
- Goetz, M. E., Judd, S. E., Safford, M. M., Hartman, T. J., McClellan, W. M., & Vaccarino, V. (2016). Dietary flavonoid intake and incident coronary heart disease: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(5), 1236–1244. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.129452>
- Han, G., Xia, J., Gao, J., Inagaki, Y., Tang, W., & Kokudo, N. (2015). Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01007>
- Haseeb, S., Alexander, B., & Baranchuk, A. (2017). Wine and Cardiovascular Health. *Circulation*, 136(15), 1434–1448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030387>
- Hayasaka, Y., Baldock, G. A., & Pollnitz, A. P. (2005). Contributions of mass spectrometry in the Australian Wine Research Institute to advances in knowledge of grape and wine constituents. *Australian Journal of Grape and Wine Research*, 11(2), 188–204. <https://doi.org/10.1111/j.1755-0238.2005.tb00287.x>
- Huang, J., Wang, X., & Zhang, Y. (2017). Specific types of alcoholic beverage consumption

- and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(1), 56–68. <https://doi.org/10.1111/jdi.12537>
- Instituto da Vinha e Vinho. (2018). Castas mais utilizadas. Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: https://www.ivv.gov.pt/np4/35/?newsId=7501&fileName=Ranking_Castas_2017.xls
- Instituto da Vinha e Vinho. (2019a). Evolução do Consumo Mundial de Vinho. Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: https://www.ivv.gov.pt/np4/39/?newsId=6917&fileName=Consumo_mundial_de_vinho_2000_2018.xlsx
- Instituto da Vinha e Vinho. (2019b). Evolução da Produção Mundial de Vinho. Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: https://www.ivv.gov.pt/np4/36/?newsId=6953&fileName=Produ__o_Mundial_OIV_2018.xlsx
- Instituto da Vinha e Vinho. (2019c). Glossário. Acedido a 26 de junho de 2019, disponível em: <https://www.ivv.gov.pt/np4/glossario.html#V>
- Instituto da Vinha e Vinho. (2019d). Parâmetros Analíticos, Portugal. Acedido a 29 de junho de 2019, disponível em: <https://www.ivv.gov.pt/np4/np4/89>
- Instituto da Vinha e Vinho. (2019e). Regiões. Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: <https://www.ivv.gov.pt/np4/regioes/>
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2019). Tabela de Composição de alimentos. Acedido a 15 de outubro de 2019, disponível em: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/AlimentNutricao/AplicacoesOnline/TabelaAlimentos/PesquisaOnline/Paginas/DetalheAlimento.aspx?ID=IS714>
- International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas* (8th ed.). Disponível em: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=1405&task=download>
- Iriti, M., & Varoni, E. M. (2014). Cardioprotective effects of moderate red wine consumption: Polyphenols vs. ethanol. *Journal of Applied Biomedicine*, 12(4), 193–202. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2014.09.003>
- Jackson, R. S. (2014a). Chemical Constituents of Grapes and Wine. In *Wine Science* (4th ed.,

- pp. 347–426). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381468-5.00006-3>
- Jackson, R. S. (2014b). Wine, Food and Health. In *Wine Science* (4th ed., pp. 889–920). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-381468-5.00012-9>
- Jackson, R. S. (2014c). Wine Laws, Authentication, and Geography. In *Wine Science* (4th ed., pp. 761–829). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-379062-0/50011-1>
- Jackson, R. S. (2014d). Wine Science - Fermentation. In *Wine Science* (4th ed., pp. 427–534). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381468-5.00007-5>
- Jäntschi, L., Sestraș, R. E., & Bolboacă, S. D. (2013). Modeling the antioxidant capacity of red wine from different production years and sources under censoring. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/267360>
- Jordão, A. M., & Ricardo-da-Silva, J. M. (2019). Evolution of Proanthocyanidins During Grape Maturation, Winemaking, and Aging Process of Red Wines. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 177–193). Madrid, Espanha: Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814399-5.00012-8>
- Kalinowski, A., & Humphreys, K. (2016). Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*, 111(7), 1293–1298. <https://doi.org/10.1111/add.13341>
- Kilmister, R. L., Mazza, M., Baker, N. K., Faulkner, P., & Downey, M. O. (2014). A role for anthocyanin in determining wine tannin concentration in Shiraz. *Food Chemistry*, 152, 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.007>
- Klarich, D. S., Brasser, S. M., & Hong, M. Y. (2015). Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(8), 1280–1291. <https://doi.org/10.1111/acer.12778>
- Knott, C., Bell, S., & Britton, A. (2015). Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and Dose-Response Meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care*, 38(9), 1804–1812. <https://doi.org/10.2337/dc15-0710>
- Kontou, N., Psaltopoulou, T., Soupos, N., Polychronopoulos, E., Xinopoulos, D., Linos, A., & Panagiotakos, D. (2012). Alcohol consumption and colorectal cancer in a mediterranean population: A case-control study. *Diseases of the Colon and Rectum*,

- 55(6), 703–710. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31824e612a>
- Kozłowska, A., & Szostak-Węgierek, D. (2019). Flavonoids – Food Sources, Health Benefits, and Mechanisms Involved. In J. M. Mérillon & K. G. Ramawat (Eds.), *Bioactive Molecules in Food* (pp. 53–78). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-78030-6_54
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Kurin, E., Mućaji, P., & Nagy, M. (2012). In vitro antioxidant activities of three red wine polyphenols and their mixtures: An interaction study. *Molecules*, 17(12), 14336–14348. <https://doi.org/10.3390/molecules171214336>
- Laitila, J. E., Suvanto, J., & Salminen, J. P. (2019). Liquid chromatography–tandem mass spectrometry reveals detailed chromatographic fingerprints of anthocyanins and anthocyanin adducts in red wine. *Food Chemistry*, 294, 138–151. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.02.136>
- Lamuela-Raventós, R. M., & Estruch, R. (2016). Mechanism of the Protective Effects of Wine Intake on Cardiovascular Disease. In M. V. Moreno-Arribas & B. Bartolomé Suáldea (Eds.), *Wine Safety, Consumer Preference, and Human Health* (1st ed., pp. 231–239). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-24514-0>
- Li, D., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, R., & Xia, M. (2015). Purified Anthocyanin Supplementation Reduces Dyslipidemia, Enhances Antioxidant Capacity, and Prevents Insulin Resistance in Diabetic Patients. *The Journal of Nutrition*, 145(4), 742–748. <https://doi.org/10.3945/jn.114.205674>
- Li, Q., Yue, Y., Chen, L., Xu, C., Wang, Y., Du, L., ... Fan, F. (2018). Resveratrol sensitizes carfilzomib-induced apoptosis via promoting oxidative stress in multiple myeloma cells. *Frontiers in Pharmacology*, 9(334), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00334>
- Loke, W. M., Proudfoot, J. M., Hodgson, J. M., McKinley, A. J., Hime, N., Magat, M., ... Croft, K. D. (2010). Specific dietary polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein e-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial

- dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(4), 749–757. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.199687>
- Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A. K., & Haleagrahara, N. (2015). Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/314560>
- Markoski, M. M., Garavaglia, J., Oliveira, A., Olivaes, J., & Marcadenti, A. (2016). Molecular properties of red wine compounds and cardiometabolic benefits. *Nutrition and Metabolic Insights*, 9, 51–57. <https://doi.org/10.4137/NMI.S32909>
- Marques-Vidal, P., Vollenweider, P., & Waeber, G. (2015). Alcohol consumption and incidence of type 2 diabetes. Results from the CoLaus study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(1), 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.08.010>
- Marques, A. P., Leitão, M. C., & San Romão, M. V. (2008). Biogenic amines in wines: Influence of oenological factors. *Food Chemistry*, 107(2), 853–860. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.09.004>
- Martin, M. A., Goya, L., & Ramos, S. (2017). Protective effects of tea, red wine and cocoa in diabetes. Evidences from human studies. *Food and Chemical Toxicology*, 109, 302–314. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.09.015>
- Martín, S., González-Burgos, E., Carretero, M. E., & Gómez-Serranillos, M. P. (2011). Neuroprotective properties of Spanish red wine and its isolated polyphenols on astrocytes. *Food Chemistry*, 128(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.02.074>
- Matić, I., Žižak, Ž., Simonović, M., Simonović, B., Gocrossed D Signevac, D., Šavikin, K., & Juranić, Z. (2010). Cytotoxic effect of wine polyphenolic extracts and resveratrol against human carcinoma cells and normal peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Medicinal Food*, 13(4), 851–862. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0193>
- McCullough, M. L., Peterson, J. J., Patel, R., Jacques, P. F., Shah, R., & Dwyer, J. T. (2012). Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 454–464. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.016634>
- Militaru, C., Donoiu, I., Craciun, A., Scorei, I. D., Bulearca, A. M., & Scorei, R. I. (2013).

- Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: Effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*, 29(1), 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.006>
- Morata, A., González, C., Tesfaye, W., Loira, I., & Suárez-Lepe, J. A. (2019). Maceration and Fermentation: New Technologies to Increase Extraction. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 35–49). Madrid, Espanha: Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814399-5.00003-7>
- Movahed, A., Nabipour, I., Lieben Louis, X., Thandapilly, S. J., Yu, L., Kalantarhormozi, M., ... Netticadan, T. (2013). Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/851267>
- Muñoz-González, I., Thurnheer, T., Bartolomé, B., & Moreno-Arribas, M. V. (2014). Red wine and oenological extracts display antimicrobial effects in an oral bacteria biofilm model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(20), 4731–4737. <https://doi.org/10.1021/jf501768p>
- Nelson, D. E., Jarman, D. W., Rehm, J., Greenfield, T. K., Rey, G., Kerr, W. C., ... Naimi, T. S. (2013). Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *American Journal of Public Health*, 103(4), 641–648. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301199>
- Nicoletti, A., Mostile, G., Cappellani, R., Contrafatto, D., Arabia, G., Lamberti, P., ... Zappia, M. (2011). Wine drinking and essential tremor: A possible protective role. *Movement Disorders*, 26(7), 1310–1315. <https://doi.org/10.1002/mds.23603>
- Nisiotou, A., Chorianopoulos, N. G., Gounadaki, A., Panagou, E. Z., & Nychas, G. J. E. (2013). Effect of wine-based marinades on the behavior of salmonella typhimurium and background flora in beef fillets. *International Journal of Food Microbiology*, 164(2–3), 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.04.008>
- Nooyens, A. C. J., Bueno-De-Mesquita, H. B., Van Gelder, B. M., Van Boxtel, M. P. J., & Verschuren, W. M. M. (2014). Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age: The doetinchem cohort study. *British Journal of Nutrition*, 111(4), 715–723. <https://doi.org/10.1017/S0007114513002845>

- Organização Internacional da Vinha e do Vinho. (2004). Maximum content limits of methanol in wines. Acedido a 30 de junho de 2019, disponível em: <http://www.oiv.int/public/medias/644/oeno-19-2004-en.pdf>
- Organização Internacional da Vinha e do Vinho. (2015). Basic definition (18/73). Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: <http://www.oiv.int/public/medias/3921/e-code-i-31.pdf>
- Organização Internacional da Vinha e do Vinho. (2019a). Compendium of International methods of wine and must analysis. Acedido a 30 de agosto de 2019, disponível em: <http://www.oiv.int/public/medias/6620/compendium-2019-en-vol2.pdf>
- Organização Internacional da Vinha e do Vinho. (2019b). Portugal Wine Consumption. Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: <http://www.oiv.int/en/statistiques/?year=2017&countryCode=PRT>
- Organização Internacional da Vinha e do Vinho. (2019c). World Wine Consumption. Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: <http://www.oiv.int/en/statistiques/?year=2017&countryCode=oiv>
- Organização Mundial de Saúde. (2017). Cardiovascular diseases. Acedido a 30 de junho de 2019, disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Organização Mundial de Saúde. (2018a). Alcohol. Acedido a 1 de setembro de 2019, disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Organização Mundial de Saúde. (2018b). Cancer. Acedido a 10 de agosto de 2019, disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Organização Mundial de Saúde. (2018c). Depression. Acedido a 1 de agosto de 2019, disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Oyenih, O. R., Oyenih, A. B., Adeyanju, A. A., & Oguntibeju, O. O. (2016). Antidiabetic Effects of Resveratrol: The Way Forward in Its Clinical Utility. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9737483>
- Peluso, I., Raguzzini, A., & Serafini, M. (2013). Effect of flavonoids on circulating levels of TNF- α and IL-6 in humans: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57(5), 784–801. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200721>

- Porquet, D., Casadesús, G., Bayod, S., Vicente, A., Canudas, A. M., Vilaplana, J., ... Del Valle, J. (2013). Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age*, 35(5), 1851–1865. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9489-4>
- Queipo-Ortuño, M. I., Boto-Ordóñez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Clemente-Postigo, M., Estruch, R., ... Tinahones, F. J. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6), 1323–1334. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027847>
- Randazzo, M., Müller, A., Carlsson, S., Eberli, D., Huber, A., Grobholz, R., ... Kwiatkowski, M. (2016). A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: Results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU International*, 117(4), 576–583. <https://doi.org/10.1111/bju.13310>
- Rasouli, B., Ahlbom, A., Andersson, T., Grill, V., Midthjell, K., Olsson, L., & Carlsson, S. (2013). Alcohol consumption is associated with reduced risk of Type2 diabetes and autoimmune diabetes in adults: Results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetic Medicine*, 30(1), 56–64. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03713.x>
- Renaud, S., & de Lorgeril, M. (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet*, 339(8808), 1523–1526. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-F)
- Rhoades, J., Kargiotou, C., Katsanidis, E., & Koutsoumanis, K. P. (2013). Use of marination for controlling *Salmonella enterica* and *Listeria monocytogenes* in raw beef. *Food Microbiology*, 36(2), 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2013.06.010>
- Ribéreau-Gayon, P., Dubourdieu, D., Donèche, B., & Lonvaud, A. (2006). *Handbook of Enology: Volume 1, The Microbiology of Wine and Vinifications* (2nd ed.). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Ribéreau-Gayon, P., Glories, Y., Maujean, A., & Dubourdieu, D. (2006). *Handbook of Enology: Volume 2, The Chemistry of Wine Stabilization and Treatments* (2nd ed.). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470010398>
- Riebel, M., Sabel, A., Claus, H., Fronk, P., Xia, N., Li, H., ... Decker, H. (2015). Influence

- of laccase and tyrosinase on the antioxidant capacity of selected phenolic compounds on human cell lines. *Molecules*, 20(9), 17194–17207. <https://doi.org/10.3390/molecules200917194>
- Romano, A., Klebanowski, H., La Guerche, S., Beneduce, L., Spano, G., Murat, M. L., & Lucas, P. (2012). Determination of biogenic amines in wine by thin-layer chromatography/ densitometry. *Food Chemistry*, 135(3), 1392–1396. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.022>
- Roth, I., Casas, R., Ribó-Coll, M., Doménech, M., Lamuela-Raventós, R. M., & Estruch, R. (2019). Acute consumption of Andalusian aged wine and gin decreases the expression of genes related to atherosclerosis in men with high cardiovascular risk: Randomized intervention trial. *Clinical Nutrition*, 38(4), 1599–1606. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.014>
- Salehi, B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., ... Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, 6(3), 1–20. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>
- Samavat, H., Newman, A. R., Wang, R., Yuan, J. M., Wu, A. H., & Kurzer, M. S. (2016). Effects of green tea catechin extract on serum lipids in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled clinical trial^{1,2}. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(6), 1671–1682. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137075>
- Samsami-kor, M., Daryani, N. E., Asl, P. R., & Hekmatdoost, A. (2015). Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Archives of Medical Research*, 46(4), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.005>
- Sánchez, M. C., Ribeiro-Vidal, H., Esteban-Fernández, A., Bartolomé, B., Figuero, E., Moreno-Arribas, M. V., ... Herrera, D. (2019). Antimicrobial activity of red wine and oenological extracts against periodontal pathogens in a validated oral biofilm model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2533-5>
- Sattarinezhad, A., Roozbeh, J., Shirazi Yeganeh, B., Omrani, G. R., & Shams, M. (2019). Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes and Metabolism*, 45(1), 53–59.

- <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.05.010>
- Schriecks, I. C., van den Berg, R., Sierksma, A., Beulens, J. W. J., Vaes, W. H. J., & Hendriks, H. F. J. (2013). Effect of red wine consumption on biomarkers of oxidative stress. *Alcohol and Alcoholism*, 48(2), 153–159. <https://doi.org/10.1093/alcalc/ags086>
- Segade, S. R., Giacosa, S., Gerbi, V., & Rolle, L. (2019). Grape Selection. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 1–16). Madrid, Espanha: Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814399-5.00001-3>
- Šeruga, M., Novak, I., & Jakobek, L. (2011). Determination of polyphenols content and antioxidant activity of some red wines by differential pulse voltammetry, HPLC and spectrophotometric methods. *Food Chemistry*, 124(3), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.07.047>
- Sharif, T., Auger, C., Alhosin, M., Ebel, C., Achour, M., Étienne-Selloum, N., ... Schini-Kerth, V. B. (2010). Red wine polyphenols cause growth inhibition and apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia cells by inducing a redox-sensitive up-regulation of p73 and down-regulation of UHRF1. *European Journal of Cancer*, 46(5), 983–994. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.029>
- Signoretto, C., Bianchi, F., Burlacchini, G., Sivieri, F., Spratt, D., & Canepari, P. (2010). Drinking habits are associated with changes in the dental plaque microbial community. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(2), 347–356. <https://doi.org/10.1128/JCM.00932-09>
- Silva, A. L., Fernão-Pires, M. J., & Bianchi-de-Aguiar, F. (2018). Portuguese vines and wines: Heritage, quality symbol, tourism asset. *Ciencia e Tecnica Vitivinicola*, 33(1), 31–46. <https://doi.org/10.1051/ctv/20183301031>
- Snopek, L., Mlcek, J., Sochorova, L., Baron, M., Hlavacova, I., Jurikova, T., ... Sochor, J. (2018). Contribution of red wine consumption to human health protection. *Molecules*, 23(7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules23071684>
- Sprague, A. H., & Khalil, R. A. (2009). Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochemical Pharmacology*, 78(6), 539–552. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.029>
- Stockham, K., Sheard, A., Paimin, R., Buddhadasa, S., Duong, S., Orbell, J. D., & Murdoch,

- T. (2013). Comparative studies on the antioxidant properties and polyphenolic content of wine from different growing regions and vintages, a pilot study to investigate chemical markers for climate change. *Food Chemistry*, 140(3), 500–506. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.01.006>
- Sumby, K. M., Grbin, P. R., & Jiranek, V. (2010). Microbial modulation of aromatic esters in wine: Current knowledge and future prospects. *Food Chemistry*, 121(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.12.004>
- Sung, B., Prasad, S., Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2012). Regulation of Inflammation-Mediated Chronic Diseases by Botanicals. In Lie-Fen Shyur, Allan S.Y. Lau (Ed.), *Advances in Botanical Research* (1st ed., Vol. 62, pp. 57–132). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394591-4.00003-9>
- Tayyem, R. F., Bawadi, H. A., Shehadah, I., AbuMweis, S. S., Agraib, L. M., Al-Jaberi, T., ... Bani-Hani, K. E. (2016). Meats, milk and fat consumption in colorectal cancer. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 29(6), 746–756. <https://doi.org/10.1111/jhn.12391>
- Teixeira, A., Baenas, N., Dominguez-Perles, R., Barros, A., Rosa, E., Moreno, D. A., & Garcia-Viguera, C. (2014). Natural bioactive compounds from winery by-products as health promoters: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(9), 15638–15678. <https://doi.org/10.3390/ijms150915638>
- Tenta, R., Fragopoulou, E., Tsoukala, M., Xanthopoulou, M., Skyrianou, M., Pratsinis, H., & Kletsas, D. (2017). Antiproliferative Effects of Red and White Wine Extracts in PC-3 Prostate Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*, 69(6), 952–961. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1340489>
- Testa, G., Gamba, P., Badilli, U., Gargiulo, S., Maina, M., Guina, T., ... Leonarduzzi, G. (2014). Loading into nanoparticles improves quercetin's efficacy in preventing neuroinflammation induced by oxysterols. *PLoS ONE*, 9(5), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096795>
- Tomé-Carneiro, J., González, M., Larrosa, M., Yáñez-Gascón, M. J., García-Almagro, F. J., Ruiz-Ros, J. A., ... Espín, J. C. (2013). Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: A triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery

- disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 27(1), 37–48.
<https://doi.org/10.1007/s10557-012-6427-8>
- Turner, R. S., Thomas, R. G., Craft, S., Van Dyck, C. H., Mintzer, J., Reynolds, B. A., ... Aisen, P. S. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*, 85(16), 1383–1391.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002035>
- Vallverdú-Queralt, A., Boix, N., Piqué, E., Gómez-Catalan, J., Medina-Remon, A., Sasot, G., ... Lamuela-Raventos, R. M. (2015). Identification of phenolic compounds in red wine extract samples and zebrafish embryos by HPLC-ESI-LTQ-Orbitrap-MS. *Food Chemistry*, 181, 146–151. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.02.098>
- Varoni, E. M., Vitalini, S., Contino, D., Lodi, G., Simonetti, P., Gardana, C., ... Iriti, M. (2013). Effects of red wine intake on human salivary antiradical capacity and total polyphenol content. *Food and Chemical Toxicology*, 58, 289–294.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.04.047>
- Vartolomei, M. D., Kimura, S., Ferro, M., Foerster, B., Abufaraj, M., Briganti, A., ... Shariat, S. F. (2018). The impact of moderate wine consumption on the risk of developing prostate cancer. *Clinical Epidemiology*, 10, 431–444.
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S163668>
- Vaz, M., Hogg, T., & Couto, J. A. (2012). The antimicrobial effect of wine on *Bacillus cereus* in simulated gastro-intestinal conditions. *Food Control*, 28(2), 230–236.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.05.034>
- Vernhet, A. (2019). Red Wine Clarification and Stabilization. In A. Morata (Ed.), *Red Wine Technology* (1st ed., pp. 237–251). Madrid, Espanha: Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814399-5.00016-5>
- Volpe, M. G., La Cara, F., Volpe, F., De Mattia, A., Serino, V., Petitto, F., ... Di Stasio, M. (2009). Heavy metal uptake in the enological food chain. *Food Chemistry*, 117(3), 553–560. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.04.033>
- Walter, A., Etienne-Selloum, N., Brasse, D., Khallouf, H., Bronner, C., Rio, M. C., ... Schini-Kerth, V. B. (2010). Intake of grape-derived polyphenols reduces C26 tumor growth by inhibiting angiogenesis and inducing apoptosis. *FASEB Journal*, 24(9), 3360–3369.

<https://doi.org/10.1096/fj.09-149419>

- Wang, Y. Q., Ye, D.-Q., Zhu, Z.-Q., Wu, G.-F., & Duan, C.-Q. D. (2014). Rapid HPLC analysis of amino acids and biogenic amines in wines during fermentation and evaluation of matrix effect. *Food Chemistry*, 163, 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.064>
- Wang, Z., Gu, J., Wang, X., Xie, K., Luan, Q., Wan, N., ... Liu, D. (2013). Antidepressant-like activity of resveratrol treatment in the forced swim test and tail suspension test in mice: The HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of ERK. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 112, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.10.007>
- Weiskirchen, S., & Weiskirchen, R. (2016). Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 7(4), 706–718. <https://doi.org/10.3945/an.115.011627>
- Wyss-Coray, T., & Rogers, J. (2012). Inflammation in Alzheimer disease-A brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), 1–23. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006346>
- Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., & Zandi, K. (2017). Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of Virology*, 162(9), 2539–2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>
- Zamora-Ros, R., Knaze, V., Luján-Barroso, L., Romieu, I., Scalbert, A., Slimani, N., ... González, C. A. (2013). Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *British Journal of Nutrition*, 109(8), 1498–1507. <https://doi.org/10.1017/S0007114512003273>
- Zanoni, B., Siliani, S., Canuti, V., Rosi, I., & Bertuccioli, M. (2010). Original article A kinetic study on extraction and transformation phenomena of phenolic compounds during red wine fermentation. *International Journal of Food Science & Technology*, (45), 2080–2088. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2010.02374.x>
- Zeravik, J., Fohlerova, Z., Milovanovic, M., Kubesa, O., Zeisbergerova, M., Lacina, K., ... Skladal, P. (2016). Various instrumental approaches for determination of organic acids

- in wines. *Food Chemistry*, 194, 432–440.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.08.013>
- Zhang, C. Y., Lin, N.-B., Chai, X.-S., Zhong-Li, & Barnes, D. G. (2015). A rapid method for simultaneously determining ethanol and methanol content in wines by full evaporation headspace gas chromatography. *Food Chemistry*, 183, 169–172.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.03.048>
- Zhang, L., Dai, F., Sheng, P. L., Chen, Z. Q., Xu, Q. P., & Guo, Y. Q. (2015). Resveratrol analogue 3,4,4'-trihydroxy-trans-stilbene induces apoptosis and autophagy in human non-small-cell lung cancer cells in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(10), 1256–1265. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.46>
- Zhu, Y., Huang, X., Zhang, Y., Wang, Y., Liu, Y., Sun, R., & Xia, M. (2014). Anthocyanin supplementation improves HDL-Associated paraoxonase 1 activity and enhances cholesterol efflux capacity in subjects with hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(2), 561–569. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2845>
- Zordoky, B. N. M., Robertson, I. M., & Dyck, J. R. B. (2014). Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1155–1177.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.016>